

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA

SCUOLA DI DOTTORATO DI SCIENZE BIOMEDICHE E TRASLAZIONALI

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE CHIRURGICHE E DELLE MALATTIE EPATOBILIARI E PANCREATICHE

CICLO XXVI ANNO 2011

TITOLO DELLA TESI

FATTORI PROGNOSTICI DI MORTALITA' E MORBIDITA' POST-EPATECTOMIA

NUOVO ALGORITMO DI RIFERIMENTO

S.S.D. MED/18 CHIRURGIA GENERALE

COORDINATORE PROF CLAUDIO BASSI

TUOR PROF ALFREDO GUGLIELMI

DOTTORANDO DOTT Francesco Russo

“Il movimento è tutto, il fine è nulla”

Eduard Bernstein

Indice

Abstract english.....	Pag 4
Abstract italiano.....	Pag 6
Introduzione.....	Pag 8
Materiali e Metodi.....	Pag 11
Risultati.....	Pag 18
Discussione.....	Pag 35
Conclusioni.....	Pag 36
Bibliografia.....	Pag 37
Ringraziamenti.....	Pag 41

Abstract

Background: The history of modern liver surgery has started since 1956 with the description of the functional anatomy of the liver by Couinaud. In the following decades many advances have been made. Data in the literature indicate a rate of complications including 1.2% and 40% and a mortality rate of between 3% and 20%. Our work aims is to identify prognostic factors of complications in the pre-surgical phase, to develop a mathematical model for the prediction of risk and on it, to identify in pre-surgical phase three categories of patients ; low risk, medium risk high risk.

Methods: From 1991 to 2011, a period of 20 years, 2100 hepatectomy were studied in 2100 patients, operated in two highly specialized centers in liver surgery. We considered appropriate to distinguish patients in two cohorts in relation to the time period in which they were subjected to hepatectomy. The first cohort consists of 950 patients, 523 males and 427 females, with a mean age of 47,5 years, undergoing surgery in the years 1991-2001. The second cohort consists of 1150 patients, 690 males and 460 females, with a mean age of 55 years, who underwent surgery during the period 2002-2011. The model used for the standardization of the complications is the classification of surgical complications of Clavien-Dindo. The prognostic factors that we have studied for the definition of risk are: age of the patients, the BMI, the type of hepatectomy who had undergone a function of its extension, MELD staus, ASA staus, Child status, the presence or absence of a chemotherapeutic treatment neo-adjuvant, gender. We have adopted a logistic regression model where the dependent variable is the type of surgical complication on the basis of the classification proposed by Clavien-Dindo (2009). We used to identify the role of prognostic factors in determining complications, the statistical model of multinomial logistic regression. In order to test the significance also of possible interaction effects between two or more factors that are statistically significant, the multinomial logistic regression models were reestimated between the predictors also considering possible interactions.

Results: The total collective for the period 1991-2011 is made up of 2100 patients for whom it is noted a complication rate of 19.48 % or , in absolute terms, in 409 patients with an average age of just over fifty years and a half. The first cohort consists of 950 patients , 523 males and 427 females, with a mean age of 47 years and a half , undergoing surgery in the years 1991-2001 ; in this period , complications involving the 15,16% of the subjects operated that , in absolute value, corresponding to 144 patients . More precisely , the distribution of patients with post-operative

complications on the basis of the classification of Clavien - Dindo was as follows : grade I: 57 (39.58 %) , grade II : 44 (30.55 %) , grade III : 36 (25%) , grade IV: 5 (3.47 %) , grade V: 2 (1.4%) . The second cohort consists of 1150 patients , 690 males and 460 females, with a mean age of 55 years, who underwent surgery during the period 2002-2011 ; complications observed in this time period were of 23.04 % , which, in absolute value, corresponding to 265 patients . In detail, the distribution of patients by level of complications can be summarized as follows : grade I: 104 (39.36 %) , grade II: 62 (23.47 %) , grade III: 82 (31.05 %) , grade IV: 12 (4.4%) , grade V: 5 (1.72 %). With the exception of the gender for which there is no evidence ever an important link with the type of complication, other variables seem to express almost always a significant relationship; therefore, though with some important differences, age, status ASA, the body mass index (BMI), the MELD, the CHILD status, together with the extension of hepatectomy and the presence of a chemotherapeutic treatment, are classified among the main significant predictors of the probability of complications for both cohorts of patients. By the analysis of the interaction of prognostic factors was possible to identify three possible scenarios , depending on the possibility to observe in detail complications,are considered low risk, subjects relatively young aged between 15 and 50 years , normal weight or overweight (ie , with a BMI over medium-high) , with a MELD indicator between 15 and 20 , ASA status I and II , CHILD status A and B , who underwent limited hepatectomy or larger, and that, do not follow any neo-adjuvant chemotherapy . The second group (medium risk) belong to the subjects of higher age , between 50 and 70 years , in underweight and , therefore , with a body mass index corpora to below 20 , a status MELD between 20 and 30 , ASA II or III status CHILD B, underwent major hepatectomy or enlarged and chemotherapy. Finally, the group at highest risk subjects from 70 to 80 years , with a BMI between 17 and 18.5 , a MELD status between 30 and 39 ASA III or IV , CHILD status B or C , operated for extended hepatectomy or super-large and subjected to neo-adjuvant chemotherapy. Was finally developed a binary logistic model to develop a predictive algorithm of complications.

Conclusion: This study proposes a model of prediction of surgical risk in patients undergoing hepatectomy ,for identifies three classes of risk in relation to the probability of observing complications (low, medium, high) in the post-for surgical phase. We have attempted to fill a gap currently present in the literature, between technical and technological advancement of this surgery and the high morbidity and mortality still present. We fill however, the need to validate the mathematical model of risk prediction with a prospective study.

Abstract

Introduzione: La storia della chirurgia epatica moderna ha avuto inizio a partire dal 1956 con la descrizione dell'anatomia funzionale del fegato da parte di Couinaud. Nei decenni successivi molti altri progressi sono stati compiuti. I dati della letteratura indicano un tasso di complicanze compreso 1.2% e il 40% e un tasso di mortalità compreso tra il 3% e il 20%. Il nostro lavoro ha l'obiettivo di identificare fattori prognostici di complicanze in fase pre-chirurgica, di elaborare un modello matematico di previsione del rischio e in funzione di esso di identificare in fase pre-chirurgica tre categorie di pazienti; basso rischio, medio rischio alto rischio.

Materiali e Metodi: Dal 1991 al 2011, periodo di studio 20 anni sono state studiate 2100 epatectomie in 2100 pazienti operati in due centri ad alta specializzazione in chirurgia epatica. Si è ritenuto opportuno distinguere il campione di pazienti in due coorti in relazione al periodo temporale in cui gli stessi sono stati sottoposti ad epatectomia. La prima coorte è costituita da 950 pazienti, 523 maschi e 427 femmine, con un'età media di 47 anni e mezzo, sottoposti ad intervento chirurgico negli anni dal 1991 al 2001. La seconda coorte si compone di 1150 pazienti, 690 maschi e 460 femmine, con un'età media di 55 anni, che hanno subito l'intervento nel periodo 2002-2011. Il modello utilizzato per la standardizzazione delle complicanze è rappresentato dalla classificazione delle complicanze chirurgiche di Clavien-Dindo. I fattori prognostici che abbiamo studiato per la definizione del rischio sono: età dei pazienti, il BMI, la tipologia di epatectomia che avevano subito in funzione della sua estensione, MELD status, ASA status, Child status, la presenza o meno di un trattamento Chemioterapico neo-adiuvante, il genere. Abbiamo adottato un modello di regressione logistica in cui la variabile dipendente è costituita dal tipo di complicanza chirurgica sulla base della classificazione proposta da Clavien-Dindo (2009). Abbiamo utilizzato per identificare il ruolo dei fattori prognostici nel determinare complicanze il modello statistico di regressione logistica multinomiale. Al fine di testare anche la significatività di possibili effetti interazione tra due o più fattori che sono risultati statisticamente significativi, i modelli di regressione logistica multinomiale sono stati ristimati considerando tra i predittori anche le possibili interazioni.

Risultati: Il collettivo complessivo del periodo 1991-2011 è costituito da 2100 pazienti per i quali si rileva una percentuale di complicanze del 19,48% pari, in termini assoluti, a 409 pazienti di età media di poco più di cinquantuno anni e mezzo. La prima coorte è costituita da 950 pazienti, 523 maschi e 427 femmine, con un'età media di 47 anni e mezzo, sottoposti ad intervento chirurgico negli anni dal 1991 al 2001; in questo periodo, le complicanze hanno coinvolto il 15,16% dei soggetti operati che, in valore assoluto, corrispondono a 144 pazienti. Più precisamente, la distribuzione dei pazienti con complicanze post-operatorie sulla base della classificazione di Clavien-Dindo è stata la seguente: *grade* I: 57 (39,58%), *grade* II:

44 (30,55%), *grade* III: 36 (25%), *grade* IV: 5 (3,47%), *grade* V: 2 (1,4%). La seconda coorte si compone di 1150 pazienti, 690 maschi e 460 femmine, con un'età media di 55 anni, che hanno subito l'intervento nel periodo 2002-2011; le complicanze osservate in questo arco temporale sono state del 23,04% che, in valore assoluto, corrispondono a 265 pazienti. Nel dettaglio, la distribuzione dei pazienti per livelli di complicanze può essere così sintetizzata: *grade* I: 104 (39,36%), *grade* II: 62 (23,47%), *grade* III: 82 (31,05%), *grade* IV: 12 (4,4%), *grade* V: 5 (1,72%). Ad eccezione del genere per il quale non si evidenzia mai un legame importante con il tipo di complicanza, le altre variabili sembrano esprimere quasi sempre una relazione significativa; pertanto, pur con alcune differenze rilevanti, l'età, lo status ASA, l'indice di massa corporea (BMI), il MELD, il CHILD status, insieme con l'estensione dell'epatectomia e la presenza di un trattamento chemioterapico, sono classificabili tra i principali predittori significativi della probabilità di complicanze per entrambi le coorti di pazienti. Dall'analisi delle interazioni dei fattori prognostici è stato possibile identificare tre possibili scenari, in funzione della possibilità di osservare complicanze. Analizzando nel dettaglio i valori che i fattori assumono sui pazienti appartenenti ad ogni specifico gruppo, sono considerati a basso rischio i soggetti relativamente giovani con un'età compresa tra i 15 e i 50 anni, normopeso o in sovrappeso (quindi, con un BMI medio-alto), con un indicatore MELD che si aggira tra 15 e 20, un'ASA status compreso tra I e II, CHILD status A e B, che hanno subito un'epatectomia di estensione limitata o maggiore e che, in ogni caso, non seguono alcuna chemioterapia neo-adiuvante. Al secondo gruppo (medio rischio) appartengono i soggetti di età più elevata, compresa tra i 50 e i 70 anni, in sottopeso e, quindi, con un indice di massa corporea al di sotto di 20, uno status MELD tra 20 e 30, un'ASA ai livelli II o III, CHILD status B, sottoposti ad un'epatectomia maggiore o allargata e a trattamento chemioterapico. Infine, nel gruppo a rischio più elevato rientrano i soggetti molto avanti con l'età, dai 70 agli oltre 80 anni, con un BMI compreso tra 17 e 18,5, un MELD status tra 30 e 39, ASA ad un livello III o IV, CHILD status B o C, operati di epatectomia allargata o super-rallargata e sottoposti a chemioterapia neo-adiuvante.. Infine è stato elaborato un modello logistico binario per elaborare un algoritmo di previsione di complicanze.

Conclusioni: Questo studio propone un modello di previsione del rischio chirurgico in pazienti sottoposti a ad epatectomia, identifica tre classi di rischio, in relazione alla probabilità di osservare complicanze (basso, medio, alto) in fase post-chirurgica. Abbiamo tentato di colmare un gap attualmente presente in letteratura, tra l'avanzamento tecnologico e tecnico di questa chirurgia e l'elevata morbilità e mortalità tutt'ora presenti. Avvertiamo tuttavia la necessità di validare il modello matematico di previsione del rischio con uno studio prospettico.

INTRODUZIONE

La storia della chirurgia epatica moderna ha avuto inizio a partire dal 1956 con la descrizione dell'anatomia funzionale del fegato da parte di Couinaud (1,2). Nei decenni successivi molti altri progressi sono stati compiuti; gli studi sul controllo vascolare del fegato durante le epatectomie, in funzione della tipologia d'intervento chirurgico e della qualità del parenchima epatico (3,4,5,). L'evoluzione delle tecniche di sezione parenchimale, dalla digitoclasia alla kellyclasia, fino all'introduzione di device a ultrasuoni, radiofrequenza, cavitazione (6,7,8). L'introduzione dell'ecografia intraoperatoria con l'utilizzo di sonde dedicate ha consentito l'esecuzione d'interventi chirurgici rispettosi dell'anatomia vascolare del fegato (9). Lo studio delle capacità rigenerative del fegato ha poi consentito, di sviluppare nuove strategie terapeutiche - chirurgiche e di estendere le indicazioni delle epatectomie, in questo contesto s'inseriscono gli studi sulla legatura dei rami portalì o la loro embolizzazione con il fine di ottenere ipertrofia compensatoria del fegato contro laterale e più recentemente l'introduzione della tecnica di epatectomia in due tempi definita ALLPS (10,11,12). Hanno avuto un ruolo fondamentale anche lo sviluppo della diagnostica per immagini e l'introduzione di nuovi farmaci e protocolli terapeutici oncologici (13,14). Tutti questi elementi hanno concorso a sviluppare la chirurgia del fegato e a ridurre in modo significativo le complicanze e la mortalità a essa associata, tuttavia i dati della letteratura indicano un tasso di complicanze compreso 1.2% e il 40% e un tasso di mortalità compreso tra il 3% e il 20% (15,16,17,18). Questi dati fanno della chirurgia del fegato una chirurgia ad alto

rischio, realizzabile solo in centri ad alto volume e altamente specializzati (19). Attualmente in letteratura esistono pochi studi che hanno affrontato il problema dell'identificazione dei fattori prognostici di complicanze e mortalità in chirurgia epatica (16,17,18,19,20). Il lavoro storicamente più significativo è stato quello di Balzan-Belghiti (15) che considerava come fattori prognostici d'insufficienza epatica e mortalità livelli di PT<50% e di Bilirubinemia >50 $\mu\text{mol/L}$ in quinta giornata post operatoria. I limiti di queste pubblicazioni risiedono in tre elementi fondamentali. Il primo nella non capacità di definire in modo chiaro cosa s'intende come complicanza, in molte di queste pubblicazioni s'intende, infatti, come complicanza in modo esclusivo l'insufficienza epatica post-chirurgica (16,17,18,19,20). Attualmente in letteratura non esiste un'univoca definizione d'insufficienza epatica (21). Il secondo limite risiede nel ridotto numero di elementi prognostici utilizzati e nel fatto che spesso si fa riferimento a elementi analizzati in fase post-chirurgica (16,17,18,19,20). Il terzo limite è rappresentato dalla difficoltà a identificare un chiaro modello di previsione del rischio e di collocare in modo standardizzato i pazienti in funzione della possibilità di osservare complicanze. Il nostro lavoro ha l'obiettivo di superare questi limiti, di identificare fattori prognostici di complicanze in fase pre-chirurgica, di elaborare un modello matematico di previsione del rischio e in funzione di esso di identificare in fase pre-chirurgica tre categorie di pazienti; basso rischio, medio rischio alto rischio. La possibilità di prevedere il rischio, la conoscenza dei fattori prognostici determinati alla sua definizione può consentire di

intervenire su quei fattori, correggerli e ridurre la possibilità di osservare complicanze.

MATERIALI E METODI

Dal 1991 al 2011, periodo di studio 20 anni sono state studiate 2100 epatectomie in 2100 pazienti operati in due centri ad alta specializzazione in chirurgia epatica; il servizio di Chirurgia Laparoscopica Specialistica Epatica e centro Trapianti di fegato dell Azienda Ospedaliera Antonio Cardarelli di Napoli, Il Servizio di Chirurgia e Trapianti Addominali dell'Ospedale Universitario Saint Luc di Bruxelles. Si è ritenuto opportuno distinguere il campione di pazienti in due coorti in relazione al periodo temporale in cui gli stessi sono stati sottoposti ad epatectomia. Tale distinzione trova giustificazione nell'opportunità di tener conto, in qualche misura, di eventuali innovazioni tecnologiche, in termini di *devices*, ma anche di potenziamento degli *skills* e del background formativo e professionale dei chirurghi. La prima coorte è costituita da 950 pazienti, 523 maschi e 427 femmine, con un'età media di 47 anni e mezzo, sottoposti ad intervento chirurgico negli anni dal 1991 al 2001. La seconda coorte si compone di 1150 pazienti, 690 maschi e 460 femmine, con un'età media di 55 anni, che hanno subito l'intervento nel periodo 2002-2011. Il modello utilizzato per la standardizzazione delle complicanze è rappresentato dalla classificazione delle complicanze chirurgiche di Clavien-Dindo (2009) (22). Secondo questo sistema possiamo identificare: Grado I ogni deviazione dal normale decorso post-operatorio senza la necessità di trattamenti farmacologici o chirurgici, endoscopici e di radiologia interventistica, appartengono a questa categoria pazienti che presentano infezioni della ferita chirurgica in fase post-operatoria. Grado II si riferisce a pazienti che richiedono trattamenti farmacologici supplementari, trasfusioni di sangue e nutrizione

parenterale. Grado III necessità di re-intervenire con procedure chirurgiche, endoscopiche o di radiologia interventistica. Grado III-a interventi che non richiedono anestesia generale. Grado III-b interventi che richiedono anestesia generale. Grado IV condizioni che mettono a rischio la vita del paziente che sono trattate in terapia intensiva. Grado IV-a disfunzione di un singolo organo (trattamento dialitico). Grado IV-b disfunzione multi-organo. Grado V Morte del paziente. I fattori prognostici che abbiamo studiato per la definizione del rischio sono: età dei pazienti, il BMI, la tipologia di epatectomia che avevano subito in funzione della sua estensione, si è quindi proceduto a identificare; epatectomie limitate (sub-segmentectomie, segmentectomie, bisegmentectomie, trisegmentectomie), epatectomie maggiori (epatectomia destra, epatectomia sinistra), epatectomie allargate (epatectomia sinistra allargata al I segmento, epatectomia destra allargata al I segmento, lobectomia destra), epatectomie super-allargate (epatectomia destra super-allargata al IV e I segmento, epatectomia sinistra super-allargata al V e VIII segmento o al I e V segmento) (23). MELD staus, ASA staus, Child status, la presenza o meno di un trattamento Chemioterapico neo-adiuvante, il genere. L'obiettivo del presente studio consiste nell'individuare alcuni tra i principali fattori predittivi delle diverse tipologie di complicanze post-epatectomia. In particolare, si intende stimare il potere discriminante dell'uso simultaneo dei diversi fattori che potenzialmente potrebbero rivestire un ruolo significativo nella definizione delle complicanze post-operatorie.

A tal fine, si adotta un modello di regressione logistica in cui la variabile dipendente è costituita dal tipo di complicanza chirurgica sulla base della classificazione proposta da Clavien-Dindo (2009). In realtà, per minimizzare i limiti di interpretabilità delle stime, si è ritenuto opportuno aggregare le modalità III-a e III-b della precedente classificazione nell'unica categoria III e, similmente, le modalità IV-a e IV-b nella più ampia categoria IV. Alla luce di queste considerazioni, il *grado di complicanza* si configura, statisticamente, come una variabile categorica su cinque livelli e, pertanto, uno dei modelli più adatto è la regressione logistica multinomiale. L'analisi logistica multinomiale è un metodo per la stima della funzione di regressione, e, quindi, di una relazione di causa-effetto, che collega la probabilità di appartenere ad una determinata classe di complicanza chirurgica con un insieme di variabili esplicative o fattori (X). Nel caso specifico, la variabile dipendente (Y), per la quale si ipotizza una distribuzione multinomiale, è, per l'appunto, codificata con i seguenti valori: 0 per il primo livello della classificazione Clavien-Dindo (*grade I*), 1 per il secondo livello (*grade II*), 2 per il terzo (*grade III*), 3 per il quarto (*grade IV*) e 4 per il quinto (*grade 5*); la modalità 0 è assunta come categoria di riferimento rispetto alla quale sono confrontate tutte le restanti probabilità di rischio. La stima dei modelli logistici multinomiali è realizzata esclusivamente sui pazienti con complicanze post-operatorie la cui numerosità per ciascuna coorte, pur non essendo eccessivamente elevata, è tale da superare eventuali problemi connessi alle ipotesi parametriche sottostanti alla stima di questi modelli. La regressione multinomiale, oltre a consentire la ricerca dei fattori che meglio spiegano la variabilità di Y e,

quindi, le possibili determinanti delle complicanze chirurgiche, fornisce anche la stima della probabilità (compresa, per definizione, tra 0 e 1) di appartenenza di ogni paziente a diverse classi di rischio e questo avviene proprio mediante la ricerca della combinazione lineare di variabili esplicative che meglio discrimina tra i gruppi considerati. Sulla base della stima della probabilità di appartenenza mediante la funzione logistica multinomiale, l'assegnazione consiste nella collocazione di un'unità – per la quale è, ovviamente, noto il vettore di variabili predittive – nel gruppo che meglio riflette il tipo di complicanza cui il paziente è incorso in seguito all'operazione chirurgica. In tale ottica, il modello consente, attraverso l'identificazione dei fattori più rilevanti nella spiegazione delle complicanze post-operatorie, anche nel determinare una funzione di previsione che permetta di diagnosticare nuovi pazienti sottoposti ad epatectomia. Nella tabella 1 sono riportate alcune statistiche descrittive sulle principali caratteristiche del collettivo in esame e, quindi, sulle variabili ed indicatori più importanti che entrano in gioco nella fase di stima dei modelli statistici.

Tabella 1: Principali statistiche descrittive sulle unità campionate

Variabili/Indicatori	Media \pm Standard Deviation	Range
Età (anni) – I gruppo	49 \pm 2,5	14 – 75
Età (anni) – II gruppo	55,7 \pm 2,74	15 – 86
Età (complessiva)	51,6 \pm 2,67	14 – 86
BMI	24 \pm 1,72	17 – 40
MELD status	13 \pm 1,93	4 – 39
ASA status	Categorica su 4 livelli (I, II, III, IV)	
CHILD status	Categorica su 3 livelli (A, B, C)	
Chemioterapia neo-adiuvante	Binaria (1 se presente; 0 altrimenti)	
Estensione epatectomia ¹	Categoria su 4 livelli (SA, A, M, L)*	
Numerosità (<i>n</i>) – I gruppo	144	
Numerosità (<i>n</i>) – II gruppo	265	
Numerosità complessiva	409	
Genere (ratio: maschi/femmine)	M=76; F=68 (1,12)	
Genere (ratio: maschi/femmine)	M=154; F=111 (1,39)	
Genere (ratio: maschi/femmine)	M=230; F=179 (1,28)	

¹ In relazione all'estensione dell'epatectomia, i pazienti della prima coorte sono così classificati: super-allargata 95 (10%), allargata 185 (19,47%), maggiore 350 (36,84%) e limitata 320 (33,69%); per la seconda coorte si ha, invece, questa ripartizione: super-allargata 78 (6,78%), allargata 264 (22,96%), maggiore 649 (56,43), limitata 159 (13,83).

In generale, nei modelli di regressione, la significatività di una variabile esplicativa è data dal *p-value* che esprime una probabilità e, in quanto tale, è sempre un numero compreso tra 0 ed 1. Significatività di un fattore vuol dire che il risultato ottenuto nella stima campionaria di un modello – nel caso in esame si tratta di due regressioni stimate su campioni, rispettivamente, di 144 e 265 unità – può essere inferito (generalizzato), con un rischio di errore molto basso, a tutta la popolazione di riferimento ovvero a tutti i pazienti sottoposti a quel tipo di trattamento. Solitamente, la probabilità di errore (α), stabilita a priori, è fissata al 5% (0,05) o all'1% (0,01). In tale ottica, un fattore sarà ritenuto significativo se il *p-value* associato al coefficiente stimato di quel fattore è inferiore all' α prefissato. In questo studio, α è definito al 5% ($\alpha=0,05$) per cui un fattore sarà ritenuto significativo se il *p-value* ad esso associato è inferiore, per l'appunto, a 0,05. Come si evince nella tab. 1, nella stima dei modelli, le informazioni ausiliarie utilizzate riguardano, al di là di alcuni elementi strutturali come il genere e l'età dei pazienti, indicatori come il BMI, il MELD, l'ASA e il CHILD status, la presenza o meno di un trattamento chemioterapico neo-adiuvante e il livello di estensione dell'epatectomia tenendo conto poi, in seconda battuta, di effetti interazione di vario ordine potenzialmente esistenti tra gli stessi fattori. Al fine di testare anche la significatività di possibili effetti interazione tra due o più fattori che sono risultati statisticamente significativi, i due modelli di regressione logistica multinomiale sono stati ristimati considerando tra i predittori anche le possibili interazioni. Ciò deriva dal fatto che due o più fattori possono esercitare, oltre agli eventuali effetti additivi singoli, un effetto moltiplicativo se considerati

congiuntamente. Pertanto, i modelli sono stimati, oltre che sui singoli fattori, anche su tutte le possibili combinazioni degli stessi costruendo nuove classi di predittori a due vie (15 interazioni), a tre vie (20 interazioni), quattro vie (15 interazioni), cinque vie (se interazioni) e, infine, anche il termine di interazione a sei fattori. In realtà, per motivi legati alla parsimonia dei modelli, in base alla quale il numero di predittori non deve essere eccessivo perché questo inficerebbe sulla stabilità dei modelli stessi e sulla loro interpretabilità, il processo di selezione dei termini di interazione è avvenuta con procedura *stepwise* in base alla loro rilevanza in relazione a tutti gli altri predittori. In altri termini, ad ogni passo è stato aggiunto nel modello il termine più significativo fino ad escludere dallo stesso modello i termini il cui contributo non risulta statisticamente significativo. La procedura di selezione delle interazioni significative è stata molto severa in termini di significatività statistica dei relativi coefficienti fissando un valore di α pari a 0,001(24,25).

RISULTATI

Il collettivo complessivo del periodo 1991-2011 è costituito da 2100 pazienti per i quali si rileva una percentuale di complicanze del 19,48% pari, in termini assoluti, a 409 pazienti di età media di poco più di cinquantuno anni e mezzo. La prima coorte è costituita da 950 pazienti, 523 maschi e 427 femmine, con un'età media di 47 anni e mezzo, sottoposti ad intervento chirurgico negli anni dal 1991 al 2001; in questo periodo, le complicanze hanno coinvolto il 15,16% dei soggetti operati che, in valore assoluto, corrispondono a 144 pazienti. Più precisamente, la distribuzione dei pazienti con complicanze post-operatorie sulla base della classificazione di Clavien-Dindo è stata la seguente: *grade* I: 57 (39,58%), *grade* II: 44 (30,55%), *grade* III: 36 (25%), *grade* IV: 5 (3,47%), *grade* V: 2 (1,4%). La seconda coorte si compone di 1150 pazienti, 690 maschi e 460 femmine, con un'età media di 55 anni, che hanno subito l'intervento nel periodo 2002-2011; le complicanze osservate in questo arco temporale sono state del 23,04% che, in valore assoluto, corrispondono a 265 pazienti. Nel dettaglio, la distribuzione dei pazienti per livelli di complicanze può essere così sintetizzata: *grade* I: 104 (39,36%), *grade* II: 62 (23,47%), *grade* III: 82 (31,05%), *grade* IV: 12 (4,4%), *grade* V: 5 (1,72%). I principali risultati derivanti dalla stima dei modelli di regressione logistica multinomiale sulle due coorti di pazienti (periodi: 1991-2001; 2002-2012) sono riportati, rispettivamente, nelle tab. 2 e 3:

Tabella 2: Modello di regressione logistica multinomiale (*prima coorte*) – periodo 1991-2001

Variabili esplicative (fattori)	Coefficienti	<i>p-value</i>
<i>Categoria: Grado II</i>		
Intercetta	1,625	0,014
Età	2,985	0,001
Genere (1 se <i>maschio</i>)	1,230	0,442
ASA status (rif: I livello: Healthy person)		
- II livello (Mild systematic disease)	0,192	0,059
- III livello (Severe systematic disease)	0,215	<0,0001
- IV (Severe systematic disease, threat to life)	0,325	<0,0001
BMI	- 0,312	<0,0001
MELD	0,412	<0,0001
CHILD status (rif.: A)		
- Child B	0,274	<0,0001
- Child C	0,324	<0,0001
Chemioterapia neo-adiuvante (1 se <i>presente</i>)	0,474	<0,0001
Estensione epatectomia (rif.: limitata)		
- Maggiore	0,369	<0,0001
- Allargata	0,418	<0,0001
- Super-allargata	0,468	<0,0001
<i>Categoria: Grado III</i>		
Intercetta	1,524	0,011
Età	2,122	0,021
Genere (1 se <i>maschio</i>)	0,923	0,147
ASA status (rif: I livello: Healthy person)		
- II livello (Mild systematic disease)	0,213	0,0492
- III livello (Severe systematic disease)	0,258	<0,0001
- IV (Severe systematic disease, threat to life)	0,378	<0,0001
BMI	- 0,351	<0,0001
MELD	0,447	<0,0001
Stato CHILD (rif.: A)		
- Child B	0,281	<0,0001
- Child C	0,365	<0,0001
Chemioterapia neo-adiuvante (1 se <i>presente</i>)	0,495	<0,0001
Estensione epatectomia (rif.: limitata)		
- Maggiore	0,378	<0,0001
- Allargata	0,424	<0,0001
- Super-allargata	0,497	<0,0001
<i>Categoria: Grado IV</i>		
Intercetta	2,001	0,016
Età	2,954	<0,0001
Genere (1 se <i>maschio</i>)	2,287	0,624
ASA status (rif: I livello: Healthy person)		
- II livello (Mild systematic disease)	0,151	0,0081
- III livello (Severe systematic disease)	0,174	<0,0001
- IV (Severe systematic disease, threat to life)	0,198	<0,0001
BMI	- 0,235	<0,0001

MELD	0,325	<0,0001
CHILD status (rif.: A)		
- Child B	0,198	0,015
- Child C	0,253	0,031
Chemioterapia neo-adiuvante (1 se presente)	0,421	<0,0001
Estensione epatectomia (rif.: limitata)		
- Maggiore	0,325	<0,0001
- Allargata	0,358	<0,0001
- Super-allargata	0,374	<0,0001
<i>Categoria: Grado V</i>		
Intercetta	3,958	0,006
Età	1,998	0,001
Genere (1 se maschio)	3,012	0,591
ASA status (rif: I livello: Healthy person)		
- II livello (Mild systematic disease)	0,131	0,0017
- III livello (Severe systematic disease)	0,154	<0,0001
- IV (Severe systematic disease, threat to life)	0,191	<0,0001
BMI	- 0,321	<0,0001
MELD	0,298	<0,0001
CHILD status (rif.: A)		
- Child B	0,142	0,035
- Child C	0,151	0,003
Chemioterapia neo-adiuvante (1 se presente)	0,238	<0,0001
Estensione epatectomia (rif.: limitata)		
- Maggiore	0,211	<0,0001
- Allargata	0,235	<0,0001
- Super-allargata	0,318	<0,0001

Tabella 3: Modello di regressione logistica multinomiale (*seconda coorte*) – periodo 2002-2011

Variabili esplicative (fattori)	Coefficienti	<i>p-value</i>
<i>Categoria: Grado II</i>		
Intercetta	2,325	0,035
Età	2,712	0,012
Genere (1 se maschio)	1,842	0,428
ASA status (rif: I livello: Healthy person)		
- II livello (Mild systematic disease)	0,154	0,059
- III livello (Severe systematic disease)	0,210	0,003
- IV (Severe systematic disease, threat to life)	0,326	<0,0001
BMI	- 0,158	<0,0001
MELD	0,242	<0,0001
CHILD status (rif.: A)		
- Child B	0,239	0,012
- Child C	0,294	0,002
Chemioterapia neo-adiuvante (1 se presente)	0,317	<0,0001
Estensione epatectomia (rif.: limitata)		
- Maggiore	0,236	<0,0001
- Allargata	0,385	<0,0001

- Super-allargata	0,458	<0,0001
<i>Categoria: Grado III</i>		
Intercetta	2,122	0,047
Età	2,142	0,032
Genere (1 se <i>maschio</i>)	1,125	0,374
ASA status (rif: I livello: Healthy person)		
- II livello (Mild systematic disease)	0,175	0,064
- III livello (Severe systematic disease)	0,236	0,0013
- IV (Severe systematic disease, threat to life)	0,352	0,0011
BMI	- 0,214	<0,0001
MELD	0,102	<0,0001
CHILD status (rif.: A)		
- Child B	0,247	0,013
- Child C	0,320	<0,0001
Chemioterapia neo-adiuvante (1 se <i>presente</i>)	0,335	<0,0001
Estensione epatectomia (rif.: limitata)		
- Maggiore	0,271	<0,0001
- Allargata	0,321	<0,0001
- Super-allargata	0,465	<0,0001
<i>Categoria: Grado IV</i>		
Intercetta	2,111	0,015
Età	2,852	0,012
Genere (1 se <i>maschio</i>)	2,128	0,542
ASA status (rif: I livello: Healthy person)		
- II livello (Mild systematic disease)	0,174	0,009
- III livello (Severe systematic disease)	0,235	<0,0001
- IV (Severe systematic disease, threat to life)	0,354	<0,0001
BMI	- 0,223	<0,0001
MELD	0,252	<0,0001
CHILD status (rif.: A)		
- Child B	0,254	0,021
- Child C	0,294	0,012
Chemioterapia neo-adiuvante (1 se <i>presente</i>)	0,351	<0,0001
Estensione epatectomia (rif.: limitata)		
- Maggiore	0,284	<0,0001
- Allargata	0,394	<0,0001
- Super-allargata	0,451	<0,0001
<i>Categoria: Grado V</i>		
Intercetta	1,512	0,044
Età	3,121	0,002
Genere (1 se <i>maschio</i>)	1,952	0,352
ASA status (rif: I livello: Healthy person)		
- II livello (Mild systematic disease)	0,212	<0,0001

- III livello (Severe systematic disease)	0,298	<0,0001
- IV (Severe systematic disease, threat to life)	0,374	<0,0001
BMI	- 0,295	<0,0001
MELD	0,325	<0,0001
CHILD status (rif.: A)		
- Child B	0,284	<0,0001
- Child C	0,332	<0,0001
Chemioterapia neo-adiuvante (1 se presente)	0,398	<0,0001
Estensione epatectomia (rif.: limitata)		
- Maggiore	0,342	<0,0001
- Allargata	0,425	<0,0001
- Super-allargata	0,472	<0,0001

Le regressioni sui due collettivi di pazienti evidenziano una similarità nella determinazione dei fattori significativi per la spiegazione delle complicanze. Ad eccezione del genere per il quale non si evidenzia mai un legame importante con il tipo di complicanza, le altre variabili sembrano esprimere quasi sempre una relazione significativa; pertanto, pur con alcune differenze rilevanti, l'età, lo status ASA, l'indice di massa corporea (BMI), il MELD, il CHILD status, insieme con l'estensione dell'epatectomia e la presenza di un trattamento chemioterapico, sono classificabili tra i principali predittori significativi della probabilità di complicanze per entrambi le coorti di pazienti. Tuttavia, va sottolineato che il modello di regressione multinomiale non permette una valutazione globale di tutti i fattori; infatti, per analizzare l'impatto di ogni singola variabile sul tipo e sulla probabilità di complicanza post-operatoria occorre considerare costanti tutte le altre variabili. I coefficienti stimati delle variabili esplicative significative ($p\text{-value}<0,05$) sono per lo più positivi, evidenziando una relazione di tipo diretto con la probabilità di incorrere in una qualche forma di complicanza post-operatoria. Costituisce un'eccezione il

BMI per il quale si evidenzia una relazione negativa che interessa tutti i livelli di complicità; questo implica che la probabilità di complicità cresce per valori bassi di tale indice. In altri termini, un valore molto basso di BMI (intorno a 17-18,5) implica rischi elevati di complicità post-intervento; infatti, soprattutto per la seconda coorte di pazienti (1991-2001), il coefficiente negativo associato al BMI cresce, in valore assoluto, per livelli maggiori di complicità post-epatectomia coprendo un ruolo sempre più incisivo, a parità di tutte le altre variabili, all'aumentare del livello di gravità delle complicità. Per i fattori, come l'ASA e lo CHILD status, il segno positivo indica che pazienti che si classificano a livelli più elevati, e, quindi, più gravi di questi due indicatori, presentano maggiori rischi di complicità post-operatorie. Si evidenziano, infatti, valori crescenti di tali coefficienti passando dal livello II al livello IV di ASA e dal livello B al livello C di CHILD e, similmente al BMI, soprattutto per la seconda coorte di pazienti, l'impatto diviene crescente, a parità di tutte le altre variabili, per livelli elevati di complicità. Tuttavia, non si escludono casi in cui il livello II di ASA status non risulta significativo, soprattutto nell'ipotesi di complicità meno gravi, denotando un impatto realmente significativo per i livelli più alti di ASA. L'indicatore MELD presenta stime sempre positive e crescenti del relativo coefficiente con rischi di complicità peggiori per pazienti con valori superiori a 30. Anche per l'età, il coefficiente è sempre positivo per entrambe le coorti di pazienti e per tutti i livelli di complicità: il rischio di complicità e la gravità delle stesse cresce all'aumentare dell'età dei soggetti sottoposti ad intervento; pertanto, a rischio elevato sono esposti

soprattutto i pazienti anziani la cui età si aggira intorno ai 70-80 anni. Il coefficiente positivo in corrispondenza della variabile “chemioterapia neo-adiuvante” indica che la presenza di un trattamento chemioterapico può incrementare significativamente la probabilità di complicanze; anche per questa variabile si evidenziano valori crescenti per complicanze più gravi. Infine, il rischio di complicanze non poteva non essere fortemente influenzato dall'estensione dell'epatectomia. Pertanto, epatectomie di tipo super-allargate e allargate incidono notevolmente su tale rischio e in misura superiore rispetto a forme di epatectomia meno incisive; anche l'impatto dell'estensione dell'epatectomia conferma il trend crescente di gravità al crescere del livello di complicanza post-operatoria, soprattutto per i pazienti della seconda coorte. In generale, la maggiore linearità nei coefficienti stimati per la stragrande maggioranza delle variabili nella seconda coorte dei pazienti rispetto alla prima può essere, parzialmente, associata alla maggiore incidenza di interventi di epatectomia mediamente più gravi, e, conseguentemente, a livelli di complicanze post-operatorie altrettanto gravi, la cui gestione è stata possibile grazie anche alle crescenti innovazioni tecnologiche e al miglioramento delle competenze mediche. Tecnicamente, queste considerazioni si evincono anche dai valori leggermente più bassi dei coefficienti stimati di molti fattori significativi per livelli elevati di complicanze. Questo significa che ciascun fattore, a parità di tutti gli altri, realizza un impatto maggiore per livelli meno gravi di complicanze post-operatorie. Dai risultati dell'analisi logistica multinomiale con i termini di interazione si evincono alcuni effetti interessanti sui livelli di complicanze post-operatorie che derivano da

specifiche combinazioni di date categorie dei fattori predittivi. Di seguito (tab. 4-5) si riportano le principali stime dei modelli logistici multinomiali con i soli termini di interazione statisticamente significativi secondo i criteri sovraesposti.

Tabella 4: Modello di regressione logistica multinomiale con effetti di interazione – 1991-2001

Variabili esplicative (fattori)	Coefficienti	<i>p-value</i>
<i>Categoria: Grado II</i>		
<i>a due vie:</i>		
ASA III – CHILD B	0,652	<0,0001
ASA II – MELD (30-39)	0,671	<0,0001
<i>a tre vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – Chemioterapia	0,435	<0,0001
ASA II – CHILD B – Chemioterapia	0,456	<0,0001
ASA II – BMI (17-18,5) – Età (70-80)	0,478	<0,0001
ASA II – MELD (30-39) – CHILD C	0,623	<0,0001
<i>a quattro vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – MELD (30-39) – Chemioterapia	0,678	<0,0001
ASA II – BMI 17-18,5 – CHILD B – Età (70-80)	0,698	<0,0001
<i>Categoria: Grado III</i>		
<i>a due vie:</i>		
ASA III – CHILD B	0,691	<0,0001
ASA II – MELD (30-39)	0,697	<0,0001
<i>a tre vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – Chemioterapia	0,410	<0,0001
ASA II – CHILD B – Chemioterapia	0,431	<0,0001
ASA II – BMI (17-18,5) – Età (70-80)	0,395	<0,0001
ASA II – MELD (30-39) – CHILD C	0,613	<0,0001
<i>a quattro vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – MELD (30-39) – Chemioterapia	0,691	<0,0001
ASA II – BMI 17-18,5 – CHILD B – Età (70-80)	0,712	<0,0001
<i>Categoria: Grado IV</i>		
<i>a due vie:</i>		
ASA III – CHILD B	0,723	<0,0001
ASA II – MELD (30-39)	0,752	<0,0001
<i>a tre vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – Chemioterapia	0,392	<0,0001
ASA II – CHILD B – Chemioterapia	0,372	<0,0001
ASA II – BMI (17-18,5) – Età (70-80)	0,425	<0,0001
ASA II – MELD (30-39) – CHILD C	0,694	<0,0001
<i>a quattro vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – MELD (30-39) – Chemioterapia	0,712	<0,0001
ASA II – BMI 17-18,5 – CHILD B – Età (70-80)	0,736	<0,0001

<i>Categoria: Grado V</i>		
<i>a due vie:</i>		
ASA III – CHILD B	0,742	<0,0001
ASA II – MELD (30-39)	0,774	<0,0001
<i>a tre vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – Chemioterapia	0,215	<0,0001
ASA II – CHILD B – Chemioterapia	0,223	<0,0001
ASA II – BMI (17-18,5) – Età (70-80)	0,214	<0,0001
ASA II – MELD (30-39) – CHILD C	0,768	<0,0001
<i>a quattro vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – MELD (30-39) – Chemioterapia	0,778	<0,0001
ASA II – BMI 17-18,5 – CHILD B – Età (70-80)	0,736	<0,0001

Tabella 5: Modello di regressione logistica multinomiale con effetti interazione – 2002-2011

Variabili esplicative (fattori)	Coefficienti	<i>p-value</i>
<i>Categoria: Grado II</i>		
<i>a due vie:</i>		
ASA III – CHILD B	0,453	<0,0001
ASA II – MELD (30-39)	0,439	<0,0001
<i>a tre vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – Chemioterapia	0,429	<0,0001
ASA II – CHILD B – Chemioterapia	0,469	<0,0001
ASA II – BMI (17-18,5) – Età (70-80)	0,501	<0,0001
ASA II – MELD (30-39) – CHILD C	0,493	<0,0001
<i>a quattro vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – MELD (30-39) – Chemioterapia	0,401	<0,0001
ASA II – BMI 17-18,5 – CHILD B – Età (70-80)	0,423	<0,0001
<i>Categoria: Grado III</i>		
<i>a due vie:</i>		
ASA III – CHILD B	0,621	<0,0001
ASA II – MELD (30-39)	0,617	<0,0001
<i>a tre vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – Chemioterapia	0,369	<0,0001
ASA II – CHILD B – Chemioterapia	0,357	<0,0001
ASA II – BMI (17-18,5) – Età (70-80)	0,319	<0,0001
ASA II – MELD (30-39) – CHILD C	0,593	<0,0001
<i>a quattro vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – MELD (30-39) – Chemioterapia	0,576	<0,0001
ASA II – BMI 17-18,5 – CHILD B – Età (70-80)	0,493	<0,0001
<i>Categoria: Grado IV</i>		

<i>a due vie:</i>		
ASA III – CHILD B	0,743	<0,0001
ASA II – MELD (30-39)	0,735	<0,0001
<i>a tre vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – Chemioterapia	0,356	<0,0001
ASA II – CHILD B – Chemioterapia	0,354	<0,0001
ASA II – BMI (17-18,5) – Età (70-80)	0,332	<0,0001
ASA II – MELD (30-39) – CHILD C	0,718	<0,0001
<i>a quattro vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – MELD (30-39) – Chemioterapia	0,692	<0,0001
ASA II – BMI 17-18,5 – CHILD B – Età (70-80)	0,678	<0,0001
<i>Categoria: Grado V</i>		
<i>a due vie:</i>		
ASA III – CHILD B	0,592	<0,0001
ASA II – MELD (30-39)	0,573	<0,0001
<i>a tre vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – Chemioterapia	0,278	<0,0001
ASA II – CHILD B – Chemioterapia	0,269	<0,0001
ASA II – BMI (17-18,5) – Età (70-80)	0,302	<0,0001
ASA II – MELD (30-39) – CHILD C	0,513	<0,0001
<i>a quattro vie:</i>		
ASA II – BMI (17-18,9) – MELD (30-39) – Chemioterapia	0,536	<0,0001
ASA II – BMI 17-18,5 – CHILD B – Età (70-80)	0,578	<0,0001

In generale, è confermata, soprattutto per i pazienti del secondo periodo, un trend crescente dei coefficienti stimati e, quindi, dell'influenza dei termini di interazione per livelli crescenti di complicanze. Tale tendenza è meno lineare, probabilmente per le stesse motivazioni addotte in precedenza, per la prima coorte di pazienti caratterizzati da interventi di epatectomia mediamente meno gravi e minore incidenza di complicanze elevate.

Tuttavia, l'elevata significatività statistica dei termini di interazione riportati nelle tabelle 4 e 5 permettono di delineare alcuni profili di rischio sulla base della diversa combinazione dei livelli dei vari fattori. L'individuazione dei fattori predittivi per le complicanze post-operatorie e delle loro interazioni significative può rilevarsi utile

anche nell'ottica di una possibile classificazione delle unità di analisi in gruppi omogenei costruiti in base alla gravità del rischio. L'assegnazione consiste, quindi, nella collocazione dei pazienti per i quali è noto il vettore delle variabili predittive in un gruppo che identifica uno specifico livello di gravità della complicità, definito proprio sulla base della stima della probabilità di appartenenza mediante la funzione di regressione logistica multinomiale completa ovvero su tutti i fattori e le loro interazioni significative.

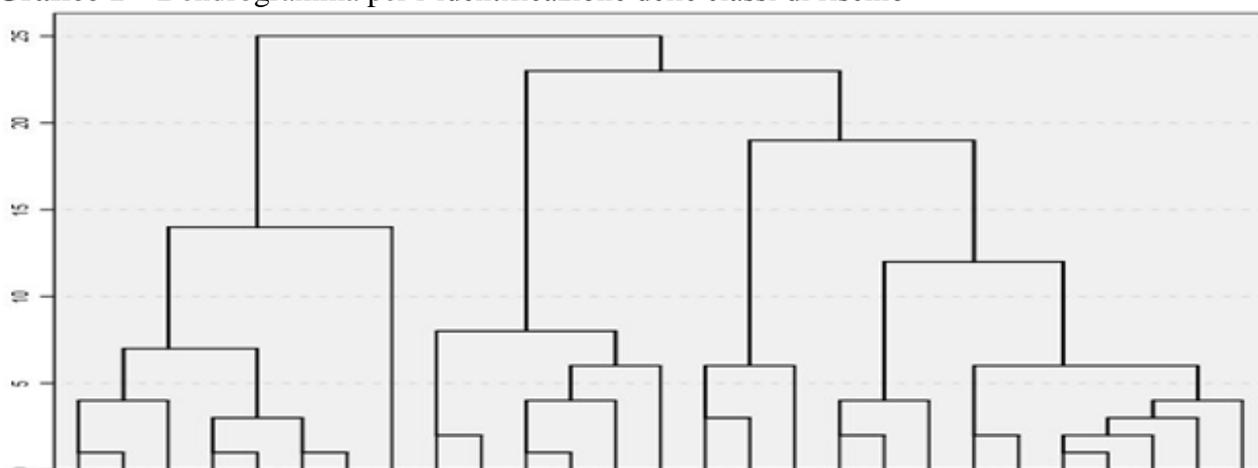
Un modo rigoroso per costituire gruppi omogenei di rischio è rappresentato dall'analisi cluster che consiste proprio nell'assegnazione di entità a poche classi non definite a priori. La peculiarità di questa tecnica deriva dal fatto che i gruppi sono partizioni ovvero classi mutuamente esclusive e tali che, identificato il numero di gruppi ritenuto idoneo, un'unità è classificabile in una e una sola classe. Questo non vuol dire che le entità di un gruppo possiedano necessariamente gli stessi attributi, ma dentro un gruppo tali entità sono semplicemente "simili" o "somiglianti".

Il raggruppamento è realizzato proprio sulla base dei fattori che nei precedenti modelli di regressione multinomiale sono risultati significativi per cui l'analisi logistica si rileva strumentale per l'analisi cluster². Poiché i modelli multinomiali, stimati separatamente per le due coorti di pazienti, non hanno denotato nei due casi divergenze importanti nella significatività e nella direzione dei parametri prognostici,

² Sotto il profilo tecnico, il raggruppamento è stato realizzato mediante un approccio gerarchico in base al quale ogni classe fa parte di una classe più ampia, che, a sua volta, è contenuta in una classe di ampiezza superiore e così fino a determinare il numero delle classi ritenuto più idoneo. Nell'ambito della tecnica gerarchica è stato adottato l'approccio agglomerativo che consiste nel procedere a una successione di fusioni degli n pazienti a partire dalla situazione di base nella quale ognuno costituisce un gruppo a sé stante e fino alla formazione del numero di gruppi ritenuto soddisfacente.

si è ritenuto opportuno, in questa fase, condurre l'analisi cluster sull'intero collettivo di pazienti osservato nel periodo 1991-2011. I risultati dell'analisi hanno permesso di raggruppare i pazienti osservati in tre precisi gruppi con diversa intensità di rischio complicanze post-epatectomia e, proprio sulla base di questo diverso grado di esposizione al rischio, possono essere denominati a basso, medio ed alto rischio.

Grafico 1 – Dendrogramma per l'identificazione delle classi di rischio



Analizzando nel dettaglio i valori che i fattori assumono sui pazienti appartenenti ad ogni specifico gruppo, sono considerati a basso rischio i soggetti relativamente giovani con un'età compresa tra i 15 e i 50 anni, normopeso o in sovrappeso (quindi, con un BMI medio-alto), con un indicatore MELD che si aggira tra 15 e 20, un'ASA status compreso tra I e II, CHILD status A e B, che hanno subito un'epatectomia di estensione limitata o maggiore e che, in ogni caso, non seguono alcuna chemioterapia neo-adiuvante. Al secondo gruppo (medio rischio) appartengono i soggetti di età più elevata, compresa tra i 50 e i 70 anni, in sottopeso e, quindi, con un indice di massa

corpora al di sotto di 20, uno status MELD tra 20 e 30, un'ASA ai livelli II o III, CHILD status B, sottoposti ad un'epatectomia maggiore o allargata e a trattamento chemioterapico. Infine, nel gruppo a rischio più elevato rientrano i soggetti molto avanti con l'età, dai 70 agli oltre 80 anni, con un BMI compreso tra 17 e 18,5, un MELD status tra 30 e 39, ASA ad un livello III o IV, CHILD status B o C, operati di epatectomia allargata o super-rallargata e sottoposti a chemioterapia neo-adiuvante. In sintesi, l'individuazione dei fattori rilevanti nella spiegazione dei diversi livelli di gravità di complicanze post-operatorie e delle principali interazioni tra gli stessi fattori, che hanno facilitato la definizione di alcuni scenari di rischio, è stata strumentale per la classificazione dei pazienti sottoposti ad epatectomia nei sopracitati tre gruppi a basso, medio e alto rischio di complicanze. A questo punto, sulla base di tutte queste informazioni, potrebbe essere interessante proporre un algoritmo per fini prognostici ovvero una funzione di previsione che permetta di diagnosticare, sulla base dei predittori statisticamente significativi rilevati su ciascun soggetto, nuovi pazienti sottoposti ad epatectomia. A tal fine, è stato stimato un modello di regressione logistica binario sugli stessi predittori significativi delle precedenti analisi. La ratio del modello binario è la stessa del multinomiale con la sola eccezione che la variabile dipendente è, per l'appunto, una variabile binaria codificata con i valori 1 nel caso in cui il paziente ha subito una complicanza post-operatoria e 0 nel caso contrario. Pertanto, nella stima dell'unico modello logistico binario – le due coorti di pazienti sono, infatti, considerate congiuntamente – entrano in gioco anche quei pazienti che non hanno subito alcuna complicanza in seguito

all'intervento di epatectomia e che, per esigenze di analisi, erano stati esclusi dai precedenti modelli multinomiali. Come anticipato, l'obiettivo consiste nell'individuare un algoritmo che permette di assegnare ciascun paziente ad una determinata classe di rischio sulla base dei valori che lo stesso paziente presenta sui vari indicatori significativi che, pertanto, sono considerati alla stregua di parametri prognostici. Per assegnare un'unità ad un gruppo piuttosto che ad un altro occorre generare per ciascun paziente un valore probabilistico di appartenenza a quel gruppo, che esprima proprio il livello di rischio del paziente; il modello logistico binario fornisce una stima di queste probabilità per i pazienti osservati e, quindi, si rileva anche un valido strumento, con qualche margine di errore, ai fini previsionali per nuovi soggetti. Occorre, altresì, definire dei *cut-off* (valore-soglia) al di sotto o al di sopra del quale un paziente non può rientrare in un dato gruppo; in seguito ad analisi di sensibilità e specificità, sono stati definiti due *cut-off* in corrispondenza ai valori probabilistici di 0,40 e 0,70 che, espressi in termini di *odds ratio* (OR), diventano - 0,4055 e 0,8473. Pertanto, con una probabilità stimata al di sotto di 0,40 ($OR < 0,4055$) si rientra nel gruppo a basso rischio di complicanze post-operatorie, tra 0,40 e 0,70 ($0,4055 < OR < 0,8473$) nel gruppo a medio rischio e, infine, al di sopra di 0,70 ($OR > 0,8473$) nel gruppo ad alto rischio. Di seguito, si riportano i risultati del modello logistico binario stimato sul collettivo di 2100 pazienti, osservati nel periodo 1991-2001, di cui 409 (19,48%) con complicanze post-epatectomia a prescindere dal livello di gravità delle stesse:

Tabella 6: Modello di regressione logistica binario per la definizione della funzione di previsione

Variabili esplicative (fattori)	Coefficienti	p-value
Intercetta	-0,8952	0,016
Età	0,0061	0,002
ASA status (rif: I livello: Healthy person)		
- II livello (Mild systematic disease)	0,6987	0,002
- III livello (Severe systematic disease)	0,7952	0,001
- IV (Severe systematic disease, threat to life)	0,8941	<0,0001
BMI	- 0,0085	<0,0001
MELD	0,0124	<0,0001
CHILD status (rif.: A)		
- Child B	0,6952	<0,0001
- Child C	0,7852	<0,0001
Chemioterapia neo-adiuvante (1 se presente)	0,2122	<0,0001
Estensione epatectomia (rif.: limitata)		
- Super-allargata	0,5962	<0,0001
- Allargata	0,4263	<0,0001
- Maggiore	0,2942	<0,0001

A partire dalle stime ottenute dal modello logistico binario è possibile formalizzare

l'algoritmo nel seguente modo:

$$\text{logit}(\pi(x)) = \ln \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} = \beta_0 + \sum \beta_i x_i + \varepsilon_i = X\beta$$

$$\text{logit}(\pi(x)) = \ln \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} =$$

$$= \beta_0 + \beta_1 et\grave{a} + \beta_2 ASA_{II} + \beta_3 ASA_{III} + \beta_4 ASA_{IV} - \beta_5 BMI + \beta_6 MELD +$$

$$+ \beta_7 CHILD_B + \beta_8 CHILD_C + \beta_9 CHEMIO + \beta_{10} EPAT_{SA} + \beta_{11} EPAT_A + \beta_{12} EPAT_M + \epsilon$$

e sostituendo i valori stimati dei coefficienti (tab. 6) si ha:

$$\text{logit}(\pi(x)) = \ln \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} =$$

$$= -0,8952 + 0,0061 et\grave{a} + 0,6987 ASA_{II} + 0,7952 ASA_{III} + 0,8941 ASA_{IV} - 0,0085 BMI +$$

$$+ 0,0124 MELD + 0,6952 CHILD_B + 0,7852 CHILD_C + 0,2122 CHEMIO + 0,5962 EPAT_{SA} +$$

$$+ 0,4263 EPAT_A + 0,2942 EPAT_M$$

Sostituendo i valori che un singolo paziente assume rispetto a ciascun parametro presente nella funzione non si ottiene ancora la probabilità e , quindi, il rischio di complicanze, ma gli *odd ratios* (OR); per ottenere tale probabilità in base alla quale essere in grado di classificare il paziente come a basso, medio o ad alto rischio di complicanze occorre, semplicemente, sostituire il valore OR ottenuto nella formula che segue e interpretare il risultato sulla base dei *cut-off* di probabilità sopracitati:

$$\pi(x) = \frac{e^{OR}}{1 + e^{OR}}$$

Ad esempio, con riferimento ai profili di rischio riportati nelle tabelle 4 e 5 si ha:

ASA III – CHILD B (ipotizzando un paziente di 75 anni, con BMI=18)

$$\text{logit}(\pi(x)) = \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} =$$

$$= -0,8952 + 0,0061 * 75 + 0,7952 * 1 - 0,0085 * 18 + 0,0124 * 15 + 0,6952 * 1 = 1,0857$$

Sostituendo questo valore nella formula in:

$$\pi(x) = \frac{e^{OR}}{1 + e^{OR}} = \frac{e^{1,0857}}{1 + e^{1,0857}} = 0,7476$$

ovvero un elevato rischio di complicanze post-epatectomia.

Ripetendo il calcolo per gli altri sette profili significativi si individuano altri quattro ad alto rischio:

ASA II – BMI (17-18,5) – CHILD B – Età (70-80)

ASA II – MELD (30-39) – CHILD C

ASA II – BMI (17-18,9) – MELD (30-39) – Chemioterapia
ASA II – MELD (30-39)

e tre profili a medio rischio:

ASA II – BMI (17-18,9) – Chemioterapia
ASA II – CHILD B – Chemioterapia
ASA II – BMI (17-18,5) – Età (70-80)

Ad esempio, si consideri il primo profilo a medio rischio:

ASA II – BMI (17-18,9) ipotizzando un paziente di 47 anni, con BMI=18

$$\text{logit}(\pi(x)) = \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} =$$

$$= -0,8952 + 0,0061 * 47 + 0,6987 * 1 - 0,0085 * 18 + 0,0124 * 15 + 0,2122 * 1 = 0,3354$$

Sostituendo questo valore nella formula in:

$$\pi(x) = \frac{e^{OR}}{1 + e^{OR}} = \frac{e^{0,3354}}{1 + e^{0,3354}} = 0,5831$$

e, quindi, un medio rischio di complicanze post-epatectomia.

DISCUSSIONE

L'analisi dei risultati ottenuti ci consente quindi di osservare in modo chiaro il ruolo di alcuni fattori prognostici nel prevedere l'insorgenza di complicanze. Abbiamo in modo specifico osservato il ruolo delle interazioni tra i fattori e come esso spesso determini effetti moltiplicativi e non necessariamente o esclusivamente addizionali. La progressione del MELD status, del Child status, del ASA status, uno stato di denutrizione, la chemioterapia neoadiuvante, l'età avanzata, sono elementi capaci di determinare in senso negativo la prognosi post chirurgica dei pazienti sottoposti ad epatectomia, sia se singolarmente presenti sia in relazione a interazioni tra essi. L'originalità del nostro lavoro risiede in quattro elementi fondamentali: 1) il riferimento ad un modello standardizzato di definizione delle complicanze chirurgiche grazie all'utilizzo della classificazione di Clavien-Dindo del 2009. 2) Analisi di molteplici fattori predittivi sia in modo singolo sia considerando le possibili interazioni ed effetti addizionali e moltiplicativi 3) Aver identificato tre classi di rischio (basso, medio, alto) in relazione alla probabilità di osservare complicanze 4) Aver elaborato un algoritmo di riferimento per assegnare ogni specifico paziente in fase pre-chirurgica ad una specifica classe di rischio. Conoscere il rischio di complicanza dei pazienti, identificare i fattori che concorrono a determinarli, e infine avere la possibilità di correggerli, rappresenta un elemento importante per rendere questa chirurgia più sicura, per estenderne le indicazioni e per ridurre i costi legati alla gestione di pazienti difficili.

CONCLUSIONI

Questo studio propone un modello di previsione del rischio chirurgico in pazienti sottoposti a ad epatectomia, identifica tre classi di rischio, in relazione alla probabilità di osservare complicanze (basso,medio,alto) in fase post-chirurgica. La progressione dall'ASA status, del MELD, del Child status, dell'età,dell'estensione dell'epatectomia, uno stato di denutrizione valutato sulla base del BMI, sono i fattori che abbiamo identificato essere capaci sia singolarmente che in associazione, essere capaci di aumentare la probabilità di osservare complicanze. La nostra ricerca si inserisce in un dibattito vivo della letteratura scientifica internazionale. Abbiamo tentato di colmare un gap attualmente presente in letteratura, tra l'avanzamento tecnologico e tecnico di questa chirurgia e l'elevata morbilità e mortalità tutt'ora presenti. Avvertiamo tuttavia la necessità di validare il modello matematico di previsione del rischio con uno studio prospettico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Couinaud C. Lobes et segments hépatiques. Press Med 1954;62:709. Fren
- 2) Couinaud C. Le foie. Paris: Masson; 1957. French
- 3) Lin TY. Results in 107 hepatic lobectomies with preliminary report on the use of a clamp to reduce blood loss. Ann Surg 1973;177:413-21
- 4) Pringle JHV. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. Ann Surg 1908;48:541-9
- 5) Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies “reglees” in liver surgery. World J Surg 1982;6:10-24.
- 6) Lesurte M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien Pa. How should transaction of liver performed? A prospective randomized study in 100 consecutive patientnts: comparing four different transaction strategies. Ann Surg 2005;242:814-22
- 7) Weber JC, Navarra G, Jiao LR, Nicholls JP, Jenesen SL, Habib Na. New technique for liver resection using heat ciagulative necrosis. Ann Surg 2002;236:560-3.
- 8) Aldrighetti L, Pulitanò C, Arru M, Catena M, Finazzi R, Ferla G. Technological approach versus clamp cushioning technique for hepatic parenchymal transaction: a comparative study. J gastrointest surg 2006;10:974-9
- 9) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. Ultrasaund Med Biol 1983;Suppl 2:493-7

- 10) Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ, How much liver resection is too much?
Am J surg 2005;242:814-22
- 11) Azoulay D, Castaing D, Samil A et al. Resection of non resectable liver metastases from colonrectal cancer after percutaneous portal vein embolization. Ann Surg 2000; 231:480-6
- 12) Akasu T, Moriya Y, Takayama T. A pilot study of multimodality therapy for initially unresectable liver metastases from colonrectal carcinoma: hepatic resection after hepatic arterial infusion chemotherapy and portal embolization. Jpn J Clin Oncol 1997;27:331-5
- 13) Bismuth H, Eshkenazy R, Arish A. Milestones in the evolution of hepatic surgery. RMMJ 2011;2(1)
- 14) Sung HK, Dae RK, Jae GL, Do YK, Sang HA, Kwang-Hyub H, Chae YC, Kyung SK. Early predictor of Mortality due to Irreversible posthepatectomy liver failure in patients with Hepatocellular Carcinoma. World J Surg 2013 37:1028-33
- 15) Balzan S, Belghiti J et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5 an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. Ann Surg 2005;242:824-829

- 16) Mullen JT, Ribero D, Srinevas KR, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. Hepatic insufficiency and mortality in 1059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* may 2007 No 5 vol 204 854-62
- 17) Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, et al. Complicatuion of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J of Surgery* 2001;25:1277-1283
- 18) Allard MA, Adam R, et al. Posthepatectomy portal vein pressure predics liver failure and mortality after nmajor liver resection on noncirrhotic liver. *Ann Surg* 2013;258:822-830
- 19) Bismuth H, Surgical Specialization. *British J Surg* 2013;100 (S6):S43-S44
- 20) Belghiti J et al. Seven tundre forty-seven hepatectomies in 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46
- 21) Fujii J, Shimada H, Endo I, et al. Risk factor of post-hepatectomy liver failure after portal vein embolization. *J HBP Surg* 2003 ;10:226-32
- 22) Clavien P.A, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complication five year experience. *Ann Surg* 2009;250:187-196
- 23) Castaing D, Adam R, Azoulay D, *Chirurgie du foie et de l'hypertension portale*. Masson 2007 Paris france

24) Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ. Statistics with confidence intervals and statistical guidelines. BMJ Book 2000 London UK

25) Swinscow TDV, Campbell MJ. Statistics at square one BMJ Book 2003 London UK

Ringraziamenti

Prof Claudio Bassi

Prof Alfredo Gugliemi

Dott Andrea Ruzzenete