

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Statistiche

Corso di Laurea Triennale in
Statistica per l'Economia e l'Impresa



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

**RELAZIONE FINALE
LICHEN SCLEROATROFICO IN ETÀ PEDIATRICA: ANALISI STATISTICA
DEGLI APPROCCI TERAPEUTICI**

Relatore: Prof.ssa Laura Ventura
Dipartimento di Scienze Statistiche, Università di Padova

Correlatori: Dott.ssa Francesca Caroppo e Dott.ssa Anna Belloni Fortina
Centro Regionale di Dermatologia Pediatrica,
Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova

Laureando: Sophie Grace Parolin
Matricola N 1231277

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

Introduzione	5
 Capitolo 1 – Lichen Sclerosus: Introduzione allo studio	7
1.1 Lichen Sclerosus	7
1.2 Trattamenti.....	9
1.3 Il campione	10
1.4 Descrizione dei dati	11
 Capitolo 2 – Analisi esplorative preliminari	15
2.1 Analisi univariata	16
2.1.1 Dati anagrafici e caratteristiche cliniche	16
2.1.2 Terapie ed esiti	23
2.2 Analisi bivariata	28
2.2.1 Variabili demografiche e cliniche	31
2.2.2 Terapie ed esiti vs caratteristiche cliniche e demografiche	36
 Capitolo 3 – Modello di regressione logistica	45
3.1 Applicazione della regressione logistica al <i>dataset</i>	46
 Conclusioni	57
 Appendice	59
 Bibliografia.....	71

INTRODUZIONE

L'obiettivo principale di questa tesi è quello di avvalersi di un approccio statistico per analizzare un campione di 67 individui in età pediatrica affetti da Lichen Sclerosus (LS) con diagnosi clinica ed eventualmente istologica. In particolare, l'obiettivo è valutare quali sono e se ci sono delle terapie topiche che conducono a una remissione completa dalla suddetta patologia cronica, in relazione alle diverse caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti.

I dati sono stati raccolti dalla Clinica Dermatologica dell'Università di Ferrara e dal Centro Regionale di Dermatologia Pediatrica dell'Università di Padova tra il 1996 e il 2021. Per i dati si ringraziano la Dott.ssa Francesca Caroppo e la Dott.ssa Anna Belloni Fortina.

La tesi è sviluppata su tre capitoli.

Nel Capitolo 1 viene presentato il LS e le principali terapie per il suo trattamento. Inoltre, vengono descritte le modalità di selezione del campione e la struttura del *dataset*.

Nel Capitolo 2 viene effettuata un'analisi preliminare delle variabili che compongono il *dataset* tramite test, rappresentazioni grafiche e tabellari. Queste permettono di approfondire il fenomeno studiato, di trarre le prime conclusioni sull'efficacia delle diverse terapie e di cogliere le principali caratteristiche dei dati.

Infine, nel Capitolo 3, viene svolta una regressione logistica per individuare quali variabili influenzano la probabilità di una remissione completa da parte dei pazienti e per indagare quale effetto hanno su di essa.

L'ultima parte è dedicata alle conclusioni dove vengono discussi e ribaditi i principali risultati ottenuti.

CAPITOLO 1

LICHEN SCLEROSUS: INTRODUZIONE ALLO STUDIO

In questo primo capitolo viene data una descrizione della patologia in esame e vengono presentati i principali trattamenti. Inoltre, vengono descritte le modalità di selezione del campione utilizzato per svolgere le diverse analisi e viene presentata la struttura del *dataset* a disposizione.

1.1 LICHEN SCLEROSUS

Il Lichen Sclerosus (LS) o Lichen Sclero-Atrofico (LSA) è una dermatite infiammatoria cronica, non contagiosa, caratterizzata da papule biancastre confluenti in placche a evoluzione sclero-atrofica localizzate prevalentemente a livello delle mucose anogenitali (85-98% dei casi) e meno frequentemente in corrispondenza di regioni extra-genitali (6-20% dei casi). Le sedi extra-genitali principalmente colpite sono: il dorso, la parte superiore del tronco, il collo, le spalle, la regione sottomammaria, i glutei e le cosce. Il LS si manifesta con alternanza di fasi acute (recidive), in cui si presentano i sintomi, e fasi di remissione, in cui i sintomi scompaiono nonostante la progressione della malattia. Alcuni dei sintomi di questa malattia sono: prurito, bruciore, dolore, dispareunia, fragilità della pelle, disuria, sanguinamenti genitali e/o anali, defecazione dolorosa e stitichezza. Questi sintomi sono in grado di condizionare negativamente la qualità della vita dei pazienti affetti andando a compromettere situazioni di quotidianità, nonché della sfera sessuale. Nelle donne si riscontrano due picchi di insorgenza: età prepuberale ed età postmenopausale; mentre negli uomini la quarta decade di vita risulta la più frequentemente colpita.

Il *Genetic and Rare Disease Information Center* (GARD) del *National Institutes of Health* (NIH) e l'Organizzazione nazionale per i disturbi rari (NORD) la identificano come una patologia rara, con prevalenza stimata

attorno allo 0.1-1.7%. Il LS può insorgere in entrambi i sessi, ma è più frequente nelle donne, con un rapporto donna:uomo compreso tra 3:1 e 10:1. Secondo alcuni studi epidemiologici la prevalenza è stimata attorno al 3% nelle donne adulte, mentre solo lo 0.07% della popolazione adulta maschile ne risulterebbe affetta. È però ragionevole pensare che la prevalenza della patologia sia sottostimata e di conseguenza non sempre trattata in modo adeguato, poiché in un terzo dei casi il LS è asintomatico. Inoltre, la sottostima potrebbe essere dovuta al fatto che i pazienti si rivolgono a figure specialistiche non sempre confidenti con il riconoscimento della patologia – soprattutto nelle fasi iniziali – o potrebbe essere dovuta al tardivo coinvolgimento del medico a causa dell'imbarazzo nel riportare sintomi inerenti alle aree genitali.

La popolazione pediatrica è colpita in misura minore rispetto a quella adulta con una prevalenza stimata dello 0.1% e il rapporto femmina:maschio risulta invertito rispetto alla popolazione adulta con una prevalenza stimata dello 0.5% per i bambini e dello 0.11% per le bambine. Probabilmente questo può essere dovuto a una distorsione nella rilevazione, poiché i maschi giungono a un controllo più di frequente a causa della fimosi (tipica caratteristica clinica del LS per la popolazione maschile), mentre le femmine tendono a restare asintomatiche nei primi mesi sviluppando lesioni caratteristiche solo successivamente in età adulta.

Se non diagnosticato o non adeguatamente trattato il LS si associa a un maggior rischio di esiti cicatriziali permanenti, nonché di cancerogenesi nelle zone interessate. È dunque necessaria una diagnosi precoce

accompagnata da un trattamento adeguato, in modo tale da ridurre al minimo il rischio di tali complicanze^{1 2}.

1.2 TRATTAMENTI

In prima linea nel trattamento del LS si trovano i corticosteroidi topici; tra questi sono a disposizione, ad esempio, steroidi potenti come il Mometasone Furoato e steroidi ultrapotenti come il Clobetasolo Propionato. Quest'ultimo è il farmaco più utilizzato nella terapia del LS e nonostante questo trattamento si sia dimostrato efficace sia negli adulti che nei bambini, si possono verificare diversi effetti avversi dovuti al suo utilizzo a lungo termine, tra cui: atrofia cutanea (anche se tipicamente si produce solo dopo applicazioni molto prolungate di molecole molto potenti), bruciore, irritazione, secchezza, ipopigmentazione, assottigliamento della cute ed eritema della pelle (in particolare nei bambini). In genere questi effetti collaterali non sono da sottovalutare, sebbene si risolvano abbastanza velocemente una volta che il trattamento viene interrotto; pertanto, tale trattamento è consigliato per periodi limitati.

In seconda linea, per il trattamento del Lichen Sclerosus, si adopera la classe di farmaci appartenenti agli inibitori della calcineurina: Tacrolimus e Pimecrolimus. Un grande vantaggio rispetto ai corticosteroidi topici è che gli effetti avversi sono inferiori e includono quasi esclusivamente pizzicore e bruciore.

In caso di fallimento delle prime due linee terapeutiche si può ricorrere all'utilizzo dei retinoidi, i quali possono anche essere utilizzati come

¹ https://malattierare.toscana.it/static/media/uploads/PDTA/PDTA_INTEGRALI/pdta_lichen.pdf

² <http://hdl.handle.net/20.500.12608/10484>

terapia di mantenimento. Infatti, è noto che i retinoidi possono offrire benefici temporanei o a breve termine nel trattamento del LS grave della vulva. Il loro utilizzo è però limitato a causa delle reazioni mucocutanee avverse e del rischio teratogeno nelle donne in età fertile.

A questi trattamenti si aggiungono le terapie chirurgiche, che svolgono un ruolo importante soprattutto negli individui di sesso maschile, i trattamenti sistemici, le terapie fisiche e le nuove tecniche di rigenerazione tissutale.

Alle terapie topiche si associa tipicamente l'utilizzo di topici idratanti, emollienti, paste e vitamina E che hanno la facoltà di garantire un sollievo dai sintomi. Questi vengono impiegati soprattutto come terapia di mantenimento, rivelandosi molto efficaci nel ridurre il rischio di recidiva del LS dopo il trattamento.

È inoltre opportuno associare ai trattamenti l'utilizzo di saponi neutri ed è anche raccomandabile ridurre al minimo il contatto con fattori irritanti come urina e peli pubici; si consiglia di tenerli corti per ridurre al minimo l'irritazione causata da essi³.

1.3 IL CAMPIONE

È stato svolto uno studio osservazionale trasversale per il quale sono stati arruolati 67 individui in età pediatrica affetti da Lichen Sclerosus con diagnosi clinica ed eventualmente istologica, dei quali 11 sono stati seguiti presso la Clinica Dermatologica dell'Università di Ferrara e 56 presso il Centro Regionale di Dermatologia Pediatrica dell'Università di Padova.

³ <http://hdl.handle.net/20.500.12608/10484>

Il reclutamento dei pazienti è stato effettuato in ambito ambulatoriale in un arco di tempo compreso tra il 1996 e il 2021 e i criteri di inclusione delle unità nello studio prevedevano:

- Pazienti di età inferiore a 18 anni;
- Pazienti affetti da Lichen Sclerosus genitale e/o extra-genitale;
- Pazienti con diagnosi clinica e/o istologica della patologia effettuata e confermata da un dermatologo e/o da un'equipe di dermatologi.

1.4 DESCRIZIONE DEI DATI

Le variabili relative alle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti rilevate nello studio sono le seguenti:

- **SESSO:** variabile dicotomica relativa al sesso del paziente (0 se femmina e 1 se maschio);
- **ETÀ:** variabile quantitativa discreta che rileva l'età, in anni, in cui il paziente è stato preso in cura dalla struttura;
- **PUBERTÀ:** variabile dicotomica che indica se il soggetto ha raggiunto la pubertà (0 se no e 1 se sì);
- **ETÀ DI ESORDIO DEI SINTOMI:** variabile quantitativa discreta che rileva l'età, in anni, in cui si è verificato l'esordio dei sintomi della patologia;
- **ETÀ DELLA PRIMA DIAGNOSI:** variabile quantitativa discreta che rileva l'età, in anni, in cui si è effettuata la prima diagnosi;
- **DURATA DELLA PATOLOGIA:** variabile quantitativa continua che indica la durata della fase acuta della malattia fino al periodo di remissione o l'eventuale durata censurata in caso di mancata remissione;

- **CONFERMA ISTOLOGICA:** variabile dicotomica che indica se il paziente ha effettuato o meno l'esame istologico per confermare la presenza della malattia (0 se no e 1 se sì);
- **INTERVENTO CHIRURGICO PER FIMOSI:** variabile dicotomica che indica se il soggetto è stato sottoposto all'intervento (0 se no e 1 se sì);
- **CARATTERISTICHE CLINICHE:** variabili dicotomizzate in modo tale da indicare se il soggetto presenta quel determinato segno (0 se no e 1 se sì). Le caratteristiche cliniche considerate sono:
 - **PALLORE;**
 - **EROSIONI/ULCERAZIONI;**
 - **IPERCHERATOSI;**
 - **FISSURAZIONI;**
 - **LESIONI DA GRATTAMENTO;**
 - **SCLEROSI/ATROFIA;**
 - **RIASSORBIMENTO PICCOLE LABBRA;**
 - **SINECHIE NEL FOGLIETTO INTERNO;**
- **SINTOMI ASSOCIATI:** variabili dicotomizzate in modo tale da indicare se il soggetto presenta quel determinato sintomo (0 se no e 1 se sì). Si sono considerati i seguenti sintomi:
 - **PRURITO;**
 - **BRUCIORE;**
 - **DOLORE;**
 - **DISPAREUNIA;**
- **LOCALIZZAZIONI DI LS EXTRA-GENITALI:** variabile dicotomica che indica se l'individuo presenta localizzazioni di LS extra-genitali (0 se no e 1 se sì);
- **COMORBIDITÀ CUTANEE:** variabili dicotomizzate in modo tale da indicare se il soggetto presenta quella determinata comorbidità (0 se no e 1 se sì). Si sono considerate le seguenti comorbidità:
 - **PSORIASI;**

- **DERMATITE ATOPICA;**
- **VITILIGINE;**
- **ALOPECIA AREATA;**
- **MORFEA;**
- **LICHEN PLANUS;**
- **COMORBIDITÀ SISTEMICHE:** variabili dicotomizzate in modo tale da indicare se il soggetto presenta quella determinata comorbidità (0 se no e 1 se sì). Si sono considerate le seguenti comorbidità:
 - **TIROIDITE DI HASHIMOTO;**
 - **DIABETE MELLITO TIPO 1;**
 - **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO;**
 - **SCLEROSI SISTEMICA;**
 - **ARTRITE REUMATOIDE;**
- **ALTRE COMORBIDITÀ SISTEMICHE:** variabile qualitativa sconnessa che indica se il soggetto presenta altre comorbidità sistemiche e quali sono;
- **FAMILIARITÀ PER LS:** variabile dicotomica che indica se il soggetto presenta familiarità per LS (0 se no e 1 se sì);
- **FAMILIARITÀ PER PATOLOGIE SISTEMICHE E/O AUTOIMMUNI:** variabili dicotomizzate in modo tale da indicare se il soggetto presenta familiarità per quella determinata patologia sistemica (0 se no e 1 se sì). Si sono considerate le seguenti patologie:
 - **TIROIDITE DI HASHIMOTO;**
 - **DIABETE MELLITO TIPO 1;**
 - **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO;**
 - **SCLEROSI SISTEMICA;**
 - **ARTRITE REUMATOIDE.**

In questa coorte di pazienti sono state utilizzate terapie farmacologiche (corticosteroidi topici e inibitori della calcineurina), a cui si è associato

l'utilizzo di **VITAMINA E**, **RETINOIDI TOPICI** e terapie non farmacologiche (**TOPICI IDRATANTI, EMOLLIENTI E PASTE**).

I corticosteroidi topici impiegati sono stati:

- **CLOBETASOLO PROPIONATO 0,05%** crema;
- **MOMETASONE FUROATO 0,05%** crema;
- **MOMETASONE FUROATO 0,1%** crema;
- **METILPREDNISOLONE ACEPONATO 0,1%** crema;
- **FLUTICASONE PROPIONATO** crema;
- **GENTALYN BETA**.

Gli inibitori della calcineurina utilizzati sono stati:

- **TACROLIMUS TOPICO 0,1%** unguento;
- **TACROLIMUS TOPICO 0,03%** unguento;
- **PIMECROLIMUS TOPICO 1%** crema.

Per ciascun paziente, nei *follow-up* successivi alla prima visita, sono stati raccolti gli esiti – buono, parziale o nullo – dei trattamenti terapeutici somministrati; ovvero si è valutato se c'è stata o meno remissione e quali sono stati i trattamenti topici che hanno condotto a tale evento.

Si hanno, quindi, delle variabili qualitative a 3 livelli che indicano se la terapia è in atto (2), se è pregressa (1) o se non è mai stata utilizzata (0) e che indicano se l'**ESITO** della terapia è stato buono (2), parziale (1) o nullo (0).

CAPITOLO 2

ANALISI ESPLORATIVE PRELIMINARI

Prima di eseguire un'analisi multivariata è utile effettuare delle analisi preliminari di tipo descrittivo. Infatti, l'analisi esplorativa, prima fase dell'analisi dei dati, consente di sintetizzare le diverse variabili ricavandone le principali misure di sintesi. Permette, inoltre, di identificare la presenza di relazioni significative tra coppie di variabili, consentendo di orientare lo studio verso la formulazione di modelli statistici da utilizzare a fini inferenziali.

Gli obiettivi principali di questo capitolo sono due: analizzare le singole variabili rilevate nello studio tramite strumenti di statistica descrittiva (analisi univariate) e individuare relazioni significative tra coppie di variabili eseguendo opportuni test statistici (analisi bivariate). In particolare, per quanto concerne l'analisi bivariata, ci si concentrerà sul calcolo di test che permettano di trarre le prime conclusioni circa la relazione tra un miglioramento del generico paziente a seguito dei diversi trattamenti topici utilizzati e le diverse caratteristiche demografiche e cliniche dello stesso.

Per facilitare l'interpretazione dell'informazione statistica si utilizzeranno anche dei supporti grafici e tabellari, i quali renderanno maggiormente semplice e immediata l'interpretazione dei risultati.

Tutte le analisi sono svolte con il software statistico RStudio (www.rstudio.com), considerando un livello di significatività del 5%.

2.1 ANALISI UNIVARIATA

Le analisi univariate permettono di studiare la struttura del campione e consistono nella descrizione delle principali caratteristiche distributive delle singole variabili rilevate così da indentificarne il comportamento.

Nel *dataset* sono presenti sia variabili quantitative che qualitative dicotomiche e a tre livelli. Per le variabili quantitative sono riportate le seguenti misure di sintesi: minimo, primo quartile, mediana, media, terzo quartile, massimo e deviazione standard. Graficamente, per intuire la struttura delle variabili, vengono rappresentati: l'istogramma con la densità stimata secondo il metodo del nucleo e il boxplot. La normalità viene valutata tramite il diagramma quantile contro quantile e il test di Shapiro-Wilk. Invece, per quanto concerne le variabili qualitative vengono riportate le frequenze assolute e percentuali.

Si analizzeranno inizialmente le variabili che fanno riferimento alle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti per successivamente dedicarsi alle variabili relative ai trattamenti e ai loro esiti.

2.1.1 Dati anagrafici e caratteristiche cliniche

Tutte le analisi sono basate sui 67 pazienti che compongono il campione, fatta eccezione per l'analisi della variabile che esprime la durata della fase acuta della patologia, la quale è svolta considerando 66 unità. Infatti, un paziente presentava una durata della fase acuta pari a 31 anni e un'età di esordio dei sintomi corrispondente a 8 anni, ma, essendo nato nel 1988, nel 2021 poteva essere nella fase acuta da non più di 25 anni, si è quindi imputato questo valore come dato mancante.

Si analizzano innanzitutto le quattro variabili quantitative: ETÀ, ETÀ DI ESORDIO DEI SINTOMI, ETÀ DI PRIMA DIAGNOSI e DURATA DELLA PATOLOGIA. La

Tabella 2.1 contiene i risultati di una prima analisi esplorativa univariata per queste variabili.

Variabile	Min	Q1	Mediana	Media	Q3	Max	Sd
ETÀ	1	6	8	8.28	11	16	3.34
ETÀ ESORDIO SINTOMI	1	4	6	6.15	8	12	2.56
ETÀ PRIMA DIAGNOSI	2	5	6	6.96	9	13	2.71
DURATA PATOLOGIA	1	1.13	1.5	1.82	2	8	1.13

Tabella 2.1: Statistiche descrittive (minimo, primo quartile (Q1), mediana, media, terzo quartile (Q3), massimo e deviazione standard (Sd)) per le variabili quantitative.

L'età in cui i soggetti sono stati presi in cura nelle due cliniche dermatologiche è compresa tra 1 e 16 anni, con media pari a 8.28 (IC 95%: 7.49, 9.08). Il 50% dei pazienti è stato preso in cura tra i 6 e gli 11 anni e dall'istogramma in Figura 2.1 emerge che la classe modale è (4,6] anni. Sebbene la relazione $\text{Media} > \text{Mediana} > \text{Moda}$ faccia intuire la presenza di un'asimmetria a destra, osservando l'istogramma e il boxplot in Figura 2.1 si può affermare che la distribuzione della variabile appare perlopiù simmetrica. Infatti, nonostante la mediana sia spostata leggermente più in basso rispetto al centro della scatola del boxplot, i baffi appaiono della stessa lunghezza. Inoltre, i valori molto ravvicinati di media e mediana, 8.28 e 8 rispettivamente, confermano la presenza di simmetria. Il diagramma quantile contro quantile (Figura 2.1) mostra un lieve allontanamento dei punti dalla retta di riferimento, soprattutto nella coda inferiore, ma l'ipotesi di normalità viene accettata a un livello di significatività del 5% dal test di Shapiro-Wilk ($SW^{oss} = 0.972$, $p\text{-value}=0.14$).

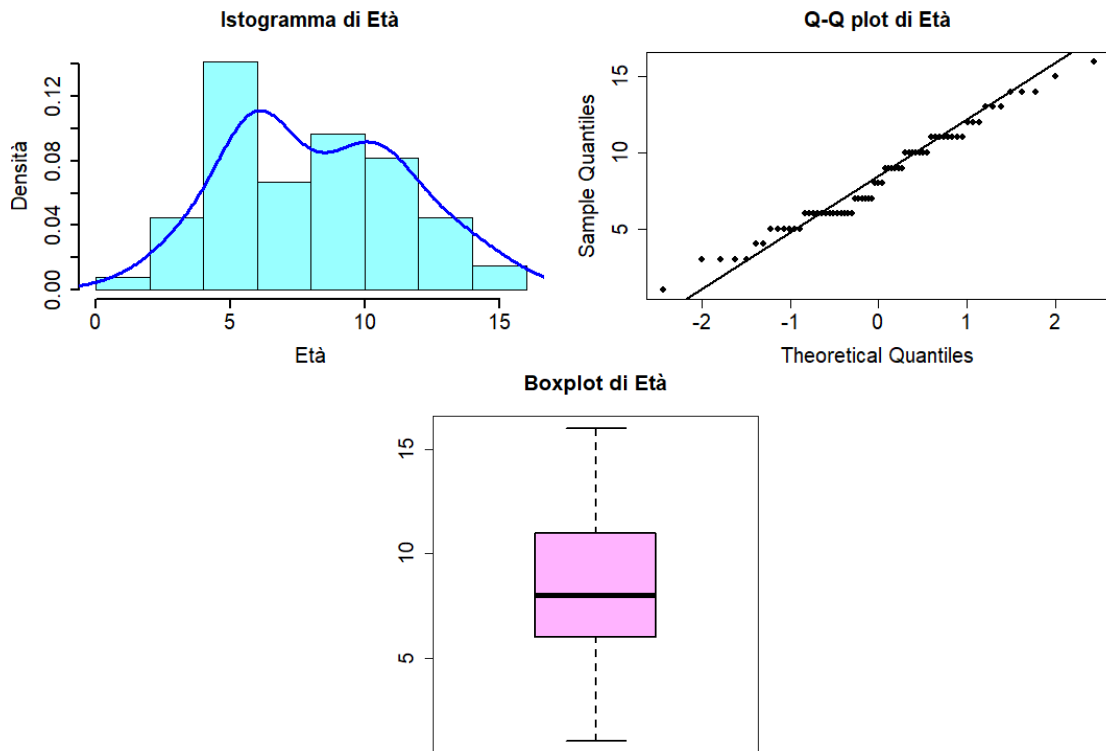


Figura 2.1: Istogramma con densità stimata secondo il metodo del nucleo, boxplot e diagramma quantile contro quantile per la variabile ETÀ

L'età di esordio dei sintomi è compresa tra 1 e 8 anni, con media pari a 6.15 (IC 95%: 5.54, 6.76). Il 50% dei soggetti ha sviluppato la patologia tra i 4 e gli 8 anni e dall'istogramma in Figura 2.2 emerge che la classe modale è (4,5] anni. Osservando l'istogramma e il boxplot in Figura 2.2 si osserva che la distribuzione della variabile ETÀ DI ESORDIO DEI SINTOMI appare simmetrica. Infatti, la mediana è centrata nella scatola e i baffi appaiono circa della stessa lunghezza. Inoltre, media e mediana hanno valori molto ravvicinati, 6.15 e 6 rispettivamente, il che conferma la presenza di simmetria. Il diagramma quantile contro quantile (Figura 2.2) mostra un lieve allontanamento dalla retta di riferimento nella coda inferiore, ma l'ipotesi di normalità viene accettata a un livello di significatività del 5% dal test di Shapiro-Wilk ($SW^{oss} = 0.967$, $p\text{-value}=0.07$).

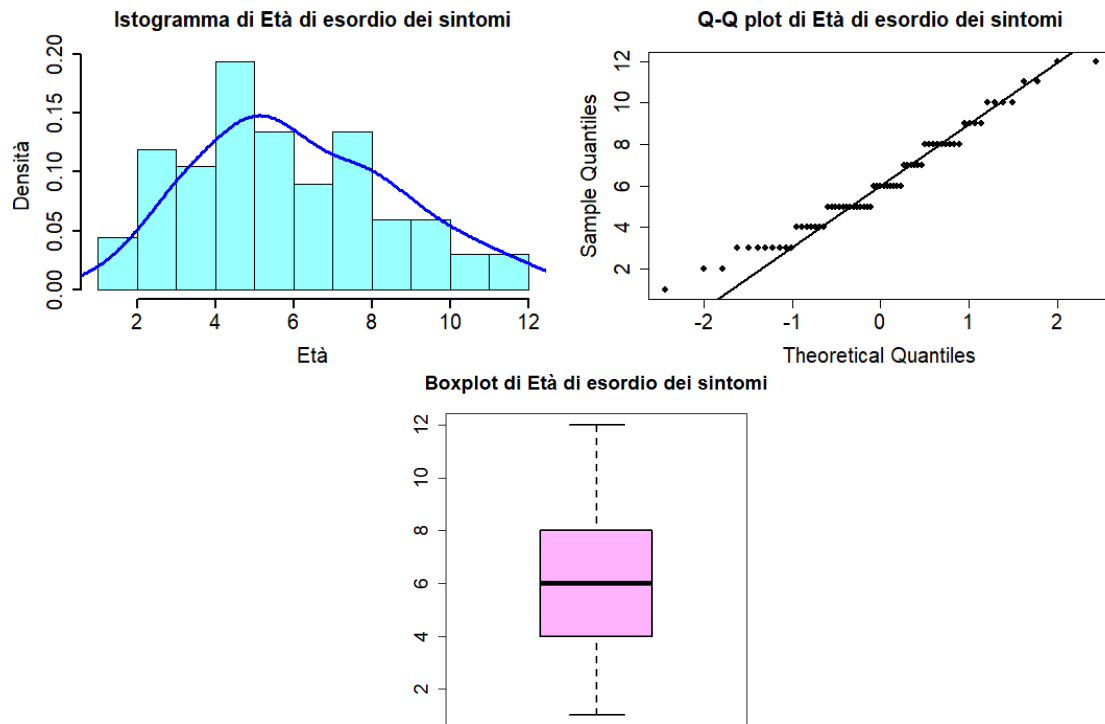


Figura 2.2: Istogramma con densità stimata secondo il metodo del nucleo, boxplot e diagramma quantile contro quantile per la variabile ETÀ DI ESORDIO DEI SINTOMI

L'età di prima diagnosi è compresa tra i 2 e i 13 anni, con media pari a 6.96 (IC 95%: 6.31, 7.60). Il 50% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi tra i 5 e i 9 anni e dall'istogramma in Figura 2.3 emerge che la classe modale è (5,6] anni. Osservando l'istogramma e il boxplot in Figura 2.3 si può affermare che la distribuzione della variabile appare perlopiù simmetrica. Infatti, nonostante la mediana del boxplot risulti spostata verso il primo quartile, i baffi sono circa della stessa lunghezza e media e mediana presentano valori abbastanza ravvicinati, 6.96 e 6 rispettivamente, che confermano la presenza di simmetria. Il diagramma quantile contro quantile (Figura 2.3) mostra un lieve allontanamento dalla retta di riferimento nelle code, ma l'ipotesi di normalità viene accettata a un livello di significatività del 5% dal test di Shapiro-Wilk ($SW^{oss} = 0.967$, $p\text{-value}=0.07$).

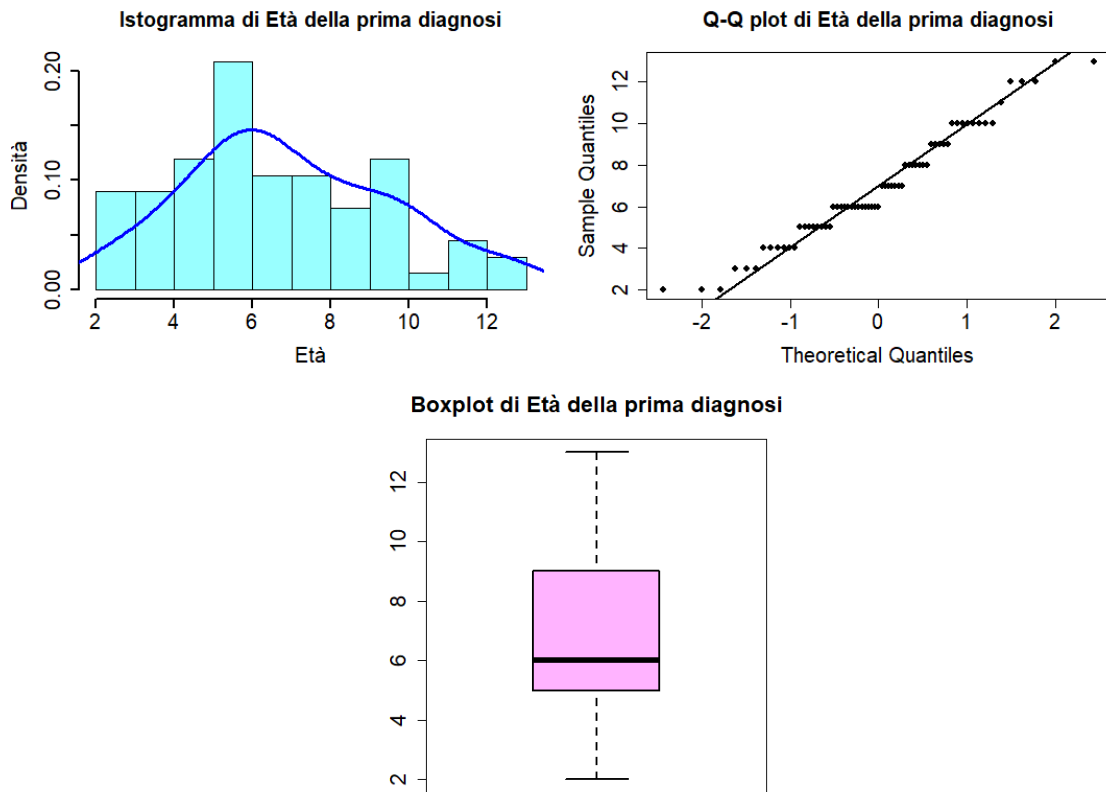


Figura 2.3: Istogramma con densità stimata secondo il metodo del nucleo, boxplot e diagramma quantile contro quantile per la variabile ETÀ DELLA PRIMA DIAGNOSI

La durata della fase acuta della patologia è compresa tra 1 e 8 anni, con media pari a 1.82 (IC 95%: 1.55, 1.82). Per il 50% dei pazienti la durata della patologia è compresa tra 1.13 e 2 anni e dall'istogramma in Figura 2.4 emerge che la classe modale è (1,1.5] anni. Osservando l'istogramma e il boxplot in Figura 2.4 si nota che la distribuzione della variabile DURATA risulta asimmetrica. Infatti, il baffo superiore è alquanto più allungato rispetto a quello inferiore, il primo quartile e il valore minimo presentano valori molto ravvicinati, 1.13 e 1 rispettivamente, e sono presenti due *outlier* corrispondenti a una durata di 6 e 8 anni ed osservando l'istogramma risulta evidente la presenza di un'asimmetria a destra. Il diagramma quantile contro quantile (Figura 2.4) evidenzia degli allontanamenti sistematici dalla retta di riferimento sia nella coda superiore che nella coda inferiore e l'ipotesi di normalità viene rifiutata a un livello di significatività del 5% dal test di Shapiro-Wilk ($SW^{oss} = 0.615$,

$p\text{-value} < 0.0001$). Si può verificare che rimuovendo i due *outlier* si giunge alle stesse conclusioni.

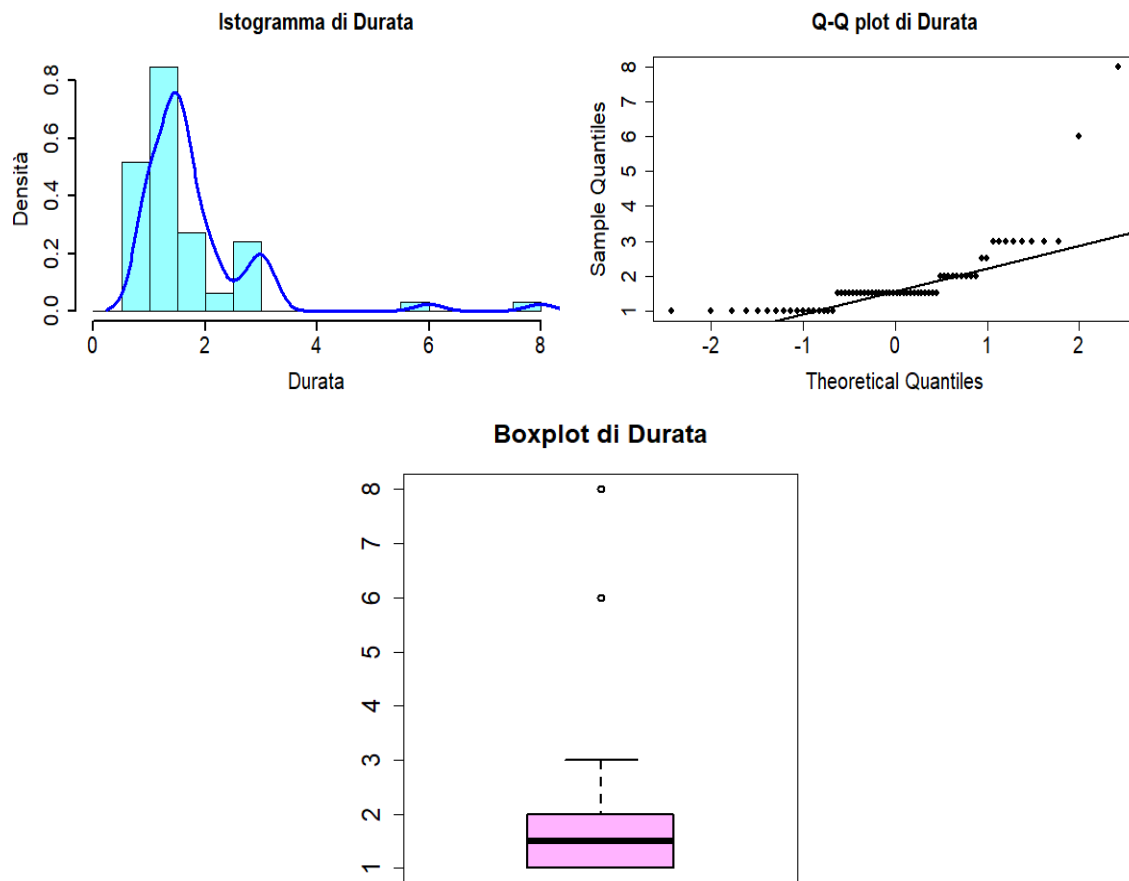


Figura 2.4: Istogramma, boxplot e diagramma quantile contro quantile per la variabile DURATA

Inoltre, poiché se non diagnosticato il LS si associa a un maggior rischio di esiti cicatriziali permanenti, nonché di cancerogenesi nelle zone interessate, è significativo osservare che il tempo che intercorre tra l'età d'esordio dei sintomi e l'età di prima diagnosi è, in media, pari a 0.81 anni (IC 95%: 0.48 – 1.13). I soggetti appartenenti al campione hanno, dunque, atteso in media quasi un anno per la diagnosi.

Si procede con l'analisi delle variabili dicotomiche elencate nella Tabella A1 in Appendice, contenente i risultati di una prima analisi esplorativa univariata per le suddette variabili.

Il 75% del campione è di sesso femminile e sempre il 75% non è ancora in pubertà. Il 18% degli individui, oltre alla diagnosi clinica, ha effettuato anche una conferma istologica per verificare la presenza della malattia. Dei diciassette soggetti di sesso maschile che compongono il campione, dodici hanno effettuato l'intervento per fimosi, ovvero la circoncisione è stata operata nel 71% dei maschi. La caratteristica clinica più comune è la presenza di pallore che interessa il 54% del campione, a seguire il 12% presenta lesioni da grattamento, il 9% sclerosi/atrofia, solamente il 3% mostra erosioni/ulcerazioni, con la stessa percentuale si riscontra l'ipercheratosi e sempre il 3% presenta sinechie nel foglietto interno. Per il riassorbimento delle piccole labbra è necessario considerare unicamente la popolazione femminile composta da cinquanta individui; quindi, due femmine su cinquanta (4% della popolazione) presentano questa caratteristica clinica. Il sintomo associato più comune è il prurito manifestatosi nel 51% degli individui, al secondo posto si trova il bruciore che affligge il 27% del campione e infine il dolore per il 3% dei pazienti. Solamente un individuo presenta localizzazioni di LS extra-genitali (1.5%). Per quanto riguarda le comorbidità cutanee quattro pazienti (6%) presentano dermatite atopica, due pazienti (3%) presentano psoriasi e solamente un individuo (1.5%) presenta alopecia areata; nel complesso il 9% del campione presenta comorbidità cutanee. Per quanto riguarda le comorbidità sistemiche sono presenti tiroide di Hashimoto, asma allergico, ipotiroidismo subclinico, anemia mediterranea, ipoacusia neurosensoriale bilaterale, celiachia, aftosi del cavo orale, sclerodermia lineare e allergie alimentari tutte nell'1.5% dei casi e il 4.5% del campione risulta affetto da stipsi cronica, quindi, nel complesso il 18% del campione presenta comorbidità sistemiche. Il 9% del campione presenta familiarità per il LS, il 6% per la tiroide di Hashimoto, il 4.5% per l'artrite reumatoide e sia per il diabete mellito di tipo 1 che per il Lupus Eritematoso Sistemico

si ha familiarità nell'1.5% dei casi; nel complesso il 12% del campione presenta familiarità per comorbidità sistemiche.

2.1.2 Terapie ed esiti

Questo paragrafo è dedicato all'analisi univariata di terapie ed esiti con lo scopo di evidenziare quali sono le terapie maggiormente efficaci a livello descrittivo.

Dei 67 pazienti che compongono il campione, 11 (16.42%) vengono trattati unicamente con corticosteroidi, 33 (49.25%) unicamente con inibitori della calcineurina, 22 (32.84%) sia con corticosteroidi che con inibitori della calcineurina e a un unico paziente (1.49%) vengono applicati solamente topici idratanti, emollienti e paste, trattamento ancora in atto con il quale si sta riscontrando una risposta buona. Inoltre, a eccezione di un paziente, a tutti i soggetti vengono somministrate delle terapie di mantenimento: Vitamina E topica nel 13.85% dei casi, topici idratanti, emollienti e paste nel 47.69% dei casi, entrambe nel 38.46% dei casi. In Tabella 2.2 sono esposte frequenze assolute e percentuali in merito all'efficacia dei diversi trattamenti pregressi e in atto. Si può notare la presenza di due soli soggetti (3% del campione), entrambi di genere femminile, che non si sono rimessi, ambedue in cura con il Tacrolimus topico.

La probabilità che un paziente mostri una remissione completa in seguito all'utilizzo dei soli corticosteroidi è 4 volte la probabilità che non mostri una remissione completa, per i pazienti trattati unicamente con inibitori della calcineurina è 2.3 volte e per i pazienti sottoposti a entrambe le terapie risulta pari a 1.2 volte. Pertanto, la quota di guarigione con i corticosteroidi è di 1.7 volte maggiore rispetto al trattamento con gli inibitori della calcineurina e di 3.3 volte maggiore rispetto alla terapia

mista, mentre la quota di remissioni complete con gli inibitori della calcineurina è di 1.9 volte maggiore rispetto alla terapia mista.

I corticosteroidi sono, quindi, il trattamento che suggerisce una rimessa completa di pazienti in percentuale maggiore, al secondo posto si trovano gli inibitori della calcineurina e al terzo i pazienti trattati sia con corticosteroidi che con inibitori della calcineurina. Questo fenomeno potrebbe anche essere dovuto al fatto che i soggetti sottoposti a entrambe le terapie presentano una condizione di partenza peggiore; infatti, i sintomi persistono in seguito al primo trattamento e si rende necessaria l'applicazione di una seconda terapia.

Trattamenti	Efficacia	Frequenze Assolute	Frequenze Percentuali
CORTICOSTEROIDI ⁴	Buona	8	80%
	Parziale	2	20%
	Nulla	0	-
INIBITORI DELLA CALCINEURINA	Buona	23	69.70%
	Parziale	8	24.24%
	Nulla	2	6.06%
CORTICOSTEROIDI + INIBITORI DELLA CALCINEURINA	Buona	12	54.55%
	Parziale	10	45.45%
	Nulla	0	-
TOPICI IDRATANTI, EMOLLIENTI E PASTE	Buona	1	100%
	Parziale	0	-
	Nulla	0	-

Tabella 2.2: Frequenze assolute e percentuali⁵ per l'efficacia delle diverse terapie.

Per quanto riguarda i pazienti trattati unicamente con corticosteroidi sette su undici sono stati sottoposti a Mometasone Furoato 0.1% (dei quali sei hanno concluso la terapia) e tutti hanno riscontrato una

⁴ Per un paziente non si è eseguito il follow-up a causa dell'emergenza COVID e non si ha a disposizione l'efficacia della terapia.

⁵ L'universo di riferimento nel calcolo delle percentuali è composto dai soggetti sottoposti a quella determinata terapia.

remissione completa, eccezione fatta per un unico soggetto per il quale, a causa dell'emergenza COVID, non si hanno informazioni in merito all'efficacia della terapia. Un individuo ha concluso la terapia basata sul Mometasone Furoato 0.05% con risposta parziale, due sono stati trattati con Metilprednisolone aceponato 0.1%, dei quali uno ha riscontrato risposta parziale e uno completa al trattamento e l'ultimo paziente è stato sottoposto al Fluticasone Propionato con risposta buona.

Dei 33 pazienti trattati unicamente con inibitori della calcineurina undici sono attualmente in terapia con il Tacrolimus topico 0.1% con risposta buona per dieci pazienti e nulla per uno. Quattro sono attualmente trattati con il Tacrolimus topico 0.03%, dei quali tre stanno riscontrando una risposta parziale e uno completa al trattamento. Sette sono attualmente in cura con il Pimecrolimus topico 1%, tutti con risposta buona a eccezione di una parziale. Sei sono sottoposti al Tacrolimus topico 0.03% e al Pimecrolimus topico 1%, di questi quattro hanno concluso la terapia basata sul Tacrolimus topico 0.03% con la quale hanno ottenuto tutti una risposta parziale e sono attualmente in cura con il Pimecrolimus topico 1% con il quale due stanno ottenendo una risposta buona e due parziale, mentre gli altri due hanno concluso la terapia basata sul Pimecrolimus topico 1% e sono attualmente in cura con Tacrolimus topico 0.03% e sempre questi due soggetti hanno ottenuto una risposta buona a entrambe le cure. Due soggetti sono trattati con Tacrolimus topico 0.03% e 0.1%, di questi uno ha concluso la terapia con dosaggio 0.03% ed è attualmente in cura con il dosaggio superiore ed entrambi i dosaggi hanno mostrato una buona efficacia per il soggetto in questione, mentre l'altro paziente è stato inizialmente in cura con il dosaggio 0.1% ed è attualmente trattato con il dosaggio inferiore, ma in entrambi i casi la risposta è stata nulla. Infine, tre soggetti sono stati trattati con Tacrolimus topico 0.1%, dei quali due hanno riscontrato una risposta parziale e uno buona; il soggetto con risposta buona ha concluso

anche la terapia basata sul Pimecrolimus topico 1% con risposta buona, mentre gli altri due sono ancora in cura con il Pimecrolimus topico 1%, uno con risposta parziale e l'altro con risposta nulla.

Per quanto concerne i pazienti sottoposti a entrambi i trattamenti per cinque di essi sia la terapia con corticosteroidi, che quella con inibitori della calcineurina risulta pregressa. Di questi cinque pazienti un soggetto ha mostrato risposta parziale a entrambi i trattamenti, due hanno riscontrato risposta parziale ai corticosteroidi e buona agli inibitori della calcineurina, uno buona ai corticosteroidi e parziale agli inibitori della calcineurina e l'ultimo è stato sottoposto a due trattamenti con corticosteroidi con risposta parziale e buona e a due trattamenti con inibitori della calcineurina con risposta nulla e parziale. Tre pazienti sono stati precedentemente sottoposti a entrambe le terapie e sono attualmente in cura, uno con corticosteroidi e due con inibitori della calcineurina. Per il paziente attualmente trattato con corticosteroidi si era registrata una risposta parziale ai corticosteroidi e nulla agli inibitori della calcineurina, ma non si hanno a disposizione informazioni riguardanti l'efficacia dell'attuale terapia. Gli altri due pazienti (coloro che sono attualmente in cura con inibitori della calcineurina) stanno mostrando una risposta nulla all'attuale trattamento e hanno entrambi riscontrato una risposta parziale al trattamento con i corticosteroidi, mentre per quanto riguarda la cura pregressa basata su inibitori della calcineurina un soggetto ha mostrato un esito parziale e l'altro buono. Inoltre, dodici pazienti hanno concluso la terapia basata sui corticosteroidi e sono attualmente in cura con gli inibitori della calcineurina. Per tutti i pazienti la terapia con corticosteroidi aveva avuto un'efficacia parziale e il trattamento con inibitori della calcineurina sta avendo una buona efficacia per sette pazienti, parziale per quattro e nulla per un paziente. Un unico paziente ha completato una terapia a base di inibitori della calcineurina con un'efficacia parziale ed è attualmente in

cura con corticosteroidi e inibitori della calcineurina sempre con efficacia parziale del trattamento. Infine, l'ultimo paziente ha completato una cura a base di inibitori della calcineurina con efficacia buona ed è stato sottoposto anche a corticosteroidi (Fluticasone Propionato) con efficacia parziale.

Quindi, nel complesso, considerando le terapie basate sul Fluticasone Propionato e sul Gentilyn Beta come pregresse, 16 pazienti hanno concluso la terapia (23.88%), mentre 51 pazienti sono ancora in trattamento (76.12%).

Le Tabelle A2 e A3 in Appendice contengono frequenze assolute e percentuali dei pazienti a cui viene somministrato il singolo trattamento e dell'efficacia delle diverse terapie.

Per quanto riguarda i corticosteroidi si può notare che per 10 pazienti su 32 (31.25%) si è registrata una remissione completa, mentre per il restante 68.75% si è registrata una remissione parziale. Considerando solo le terapie pregresse 10 pazienti su 29 hanno mostrato una remissione completa (34.48%), mentre considerando solo quelle in atto nessun paziente ha mostrato remissione completa. Con il Clobetasolo Propionato 0.05% e il Mometasone Furoato 0.05% si è riscontrata una remissione parziale per il 100% dei pazienti, con il Metilprednisolone Aceponato 0.1% solamente un paziente su 12 (8.33%) ha risposto in modo buono al trattamento. Due pazienti vengono trattati con il Fluticasone Propionato e si ha una risposta parziale e una buona e un unico paziente viene trattato con il Gentilyn Beta con risposta buona. Il Mometasone Furoato 0.1% ha condotto a una risposta buona per 7 pazienti su 8 (87.5%). Quindi, la maggioranza dei pazienti trattati con corticosteroidi ha presentato una risposta parziale al trattamento, fatta eccezione per i pazienti trattati con Mometasone Furoato 0.1% che hanno mostrato una risposta completa nel 87.5% dei casi.

In merito agli inibitori della calcineurina per 34 pazienti su 55 si ha una buona efficacia del trattamento (61.82%), 17 rispondono parzialmente (30.91%) e 4 non hanno remissione in seguito al trattamento (7.27%). Considerando solamente le terapie pregresse 4 pazienti su 7 hanno mostrato una remissione completa (57.14%), 2 parziale (28.57%) e 1 nulla (14.29%), mentre considerando solo quelle in atto 30 pazienti su 48 presentano remissione completa (62.50%), 15 parziale (31.25%) e 3 nulla (6.25%). Non hanno remissione il 19% degli individui trattati con il Tacrolimus topico 0.1%, il 6% dei trattati con il Tacrolimus topico 0.03% e il 9% dei trattati con il Pimecrolimus topico 1%. Ha remissione completa il 55% dei trattati con Tacrolimus topico 0.1%, il 37.5% dei trattati con Tacrolimus topico 0.03% e il 65% dei trattati con Pimecrolimus topico 1%.

La Vitamina E topica ha un'efficacia nulla nel 12% dei casi, parziale nel 21% e buona nel 67%. Per gli 8 pazienti per cui è una cura pregressa il 50% ha remissione buona, 12.5% parziale e 37.5% nulla, mentre per i 25 soggetti ancora in cura con la Vitamina E topica il 72% sta avendo risposta buona, il 24% parziale e il 4% nulla.

I topici idratanti, emollienti e paste hanno un'efficacia nulla nel 5% dei casi, parziale nel 28% e buona nel 67%. Tutti e sei i pazienti che hanno concluso la cura hanno avuto una remissione completa. Per i 51 ancora in cura il 63% sta avendo una risposta buona, il 31% parziale e il 6% nulla.

I retinoidi topici vengono somministrati a un unico paziente, che ha terminato la terapia, con remissione completa.

2.2 ANALISI BIVARIATA

Le analisi bivariate permettono di indagare la presenza di relazioni tra coppie di variabili.

Nel seguito, per studiare la relazione tra due variabili quantitative viene riportato il coefficiente di correlazione, con relativo *p-value* per valutarne la significatività. Si utilizza l'indice di correlazione lineare di Pearson quando per entrambe le variabili si è accettata l'ipotesi normalità e l'indice di Spearman nel caso in cui per almeno una delle due sia stata rifiutata la suddetta ipotesi.

Per coppie di variabili qualitative, per verificare l'ipotesi d'indipendenza, ove possibile, si è effettuato il test χ^2 di Pearson, mentre nei casi in cui almeno una delle frequenze attese sotto l'ipotesi di indipendenza non fosse risultata sufficientemente grande (< 5) si è condotto il test esatto di Fisher.

Con coppie di variabili formate da una quantitativa e da una qualitativa dicotomica si è, in primo luogo, verificata l'ipotesi di normalità in entrambi i gruppi formati dalla variabile dicotomica. Se accettata, si è proseguito verificando l'assunzione di omoschedasticità. In presenza di normalità e omoschedasticità si è condotto il test *t* a due campioni indipendenti. In caso di rifiuto dell'ipotesi di omoschedasticità, ma in presenza di normalità, si è effettuato il test di Welch; mentre in caso di rifiuto dell'ipotesi di normalità si è svolto il test non-parametrico di Mann-Whitney per il confronto tra due campioni indipendenti.

Dall'analisi esplorativa univariata è emerso che le frequenze delle modalità delle seguenti variabili dicotomiche sono alquanto esigue: variabili riguardanti caratteristiche cliniche quali EROSIONI/ULCERAZIONI, IPERCHERATOSI, FISSURAZIONI e SINECHIE DEL FOGLIETTO INTERNO, variabili che indicano la presenza di comorbidità cutanee quali PSORIASI, DERMATITE ATOPICA e ALOPECIA AREATA, variabili che riguardano la presenza di comorbidità sistemiche come TIROIDE DI HASHIMOTO, ASMA ALLERGICO, ANEMIA MEDITERRANEA, variabili che indicano la presenza di familiarità per patologie sistemiche quali TIROIDE DI HASHIMOTO, DIABETE MELLITO DI TIPO 1,

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO e ARTRITE REUMATOIDE, LOCALIZZAZIONI DI LS EXTRA-GENITALE e DOLORE (si veda Tabella A1 in Appendice per le numerosità). Di conseguenza, per le successive analisi, poiché le singole variabili non sarebbero utilizzabili a fini statistici, si è ritenuto opportuno andare ad aggregare alcune di esse.

Sono, quindi, state raggruppate tramite un'unica variabile dicotomica ALTRE CARATTERISTICHE CLINICHE le variabili che riguardano le seguenti caratteristiche cliniche: erosioni/ulcerazioni, ipercheratosi, fissurazioni e sinechie nel foglietto interno. La frequenza di soggetti che presentano altre caratteristiche cliniche, ovvero che presentano una o più delle caratteristiche sopraelencate, è pari a 7 (10.45%) contro i 60 soggetti (89.55%) che non ne presentano.

Inoltre, si è scelto di creare due nuove variabili dicotomiche: COMORBIDITÀ CUTANEE e COMORBIDITÀ SISTEMICHE. Esse indicano se il soggetto presenta o meno delle patologie cutanee e/o sistemiche. Si osserva che 6 soggetti (8.96% del campione) presentano comorbidità cutanee e 12 (17.91% del campione) comorbidità sistemiche.

Si è deciso di aggregare anche le variabili riguardanti la familiarità con patologie sistemiche, ottenendo un'unica variabile dicotomica FAMILIARITÀ PER PATOLOGIE SISTEMICHE che indica se il soggetto presenta familiarità per almeno una patologia sistemica. Si evidenzia che 8 soggetti su 67 (11.94% del campione) presentano familiarità.

Non è stato però possibile prendere in considerazione la variabile che fa riferimento alle localizzazioni di LS extra-genitale a causa della scarsa numerosità campionaria (un solo individuo presenta questa caratteristica) e quella che fa riferimento al dolore (solamente due individui presentano questo sintomo).

2.2.1 Variabili demografiche e cliniche

A un livello di significatività del 5%, si ha un'evidenza significativa contro l'ipotesi nulla di indipendenza nei confronti tra le seguenti variabili qualitative: SESSO vs PRURITO, SESSO vs BRUCIORE, PUBERTÀ vs INTERVENTO PER FIMOSI, PALLORE vs SCLEROSI e FAMILIARITÀ PER LS vs INTERVENTO PER FIMOSI (i *p-value* ottenuti nei vari confronti sono consultabili nelle Tabelle A4, A5 e A6 in Appendice).

La proporzione di soggetti di sesso femminile che manifestano prurito è pari a 0.64, mentre per i soggetti di sesso maschile è pari a 0.12. Nessun maschio presenta bruciore, mentre il 56.25% delle femmine mostra questo sintomo. Quindi, prurito e bruciore sono sintomi che caratterizzano prevalentemente la popolazione femminile. La proporzione di soggetti di sesso maschile non ancora in pubertà sottoposti a intervento chirurgico per fimosi è pari a 0.5, mentre tutti i pazienti già in pubertà sono stati sottoposti all'intervento. Tra i soggetti che presentano pallore il 28.6% presenta sclerosi, mentre tutti i soggetti che mostrano sclerosi presentano anche pallore. Nessuno dei 3 soggetti di genere maschile con familiarità per LS ha effettuato l'intervento per fimosi, mentre l'85.7% degli individui di sesso maschile senza familiarità l'ha effettuato.

Per quanto riguarda l'analisi delle relazioni che intercorrono tra variabili quantitative e qualitative, si è valutato se è presente una differenza significativa nelle distribuzioni della variabile quantitativa nei due gruppi formati dalla variabile dicotomica. Oltre all'analisi delle variabili già presenti nel *dataset*, si sono studiate le relazioni con la variabile quantitativa ETÀ DELLA PRIMA DIAGNOSI - ETÀ DI ESORDIO DEI SINTOMI, ma non è emersa nessuna differenza significativa nella distribuzione di questa variabile nei gruppi formati dalle variabili dicotomiche. Le variabili che risultano associate sono: ETÀ con SESSO, ETÀ con PRESENZA DI COMORBIDITÀ

SISTEMICHE, ETÀ DI ESORDIO DEI SINTOMI CON PUBERTÀ, ETÀ DI ESORDIO DEI SINTOMI CON PRURITO, ETÀ DI PRIMA DIAGNOSI CON PUBERTÀ, ETÀ DI PRIMA DIAGNOSI CON PRURITO, DURATA DELLA PATOLOGIA CON PALLORE, DURATA DELLA PATOLOGIA CON SCLEROSI e DURATA DELLA PATOLOGIA CON RIASSORBIMENTO DELLE PICCOLE LABBRA (nella Tabella A7 in Appendice sono disponibili i *p-value* ottenuti nei diversi confronti).

Le Figure 2.5, 2.6, 2.7 e 2.8 mostrano i boxplot delle variabili quantitative nei due gruppi formati dalle dicotomiche con le quali sono risultate associate. Dalla Figura 2.5 si può notare che i quantili e la mediana per il gruppo dei maschi sono situati più in alto ($t^{oss} = 2.13$, $p - value = 0.04$); quindi, i pazienti di sesso maschile vengono presi in cura presso la struttura in un'età mediamente più avanzata rispetto alle femmine. Infatti, l'età media dei maschi è pari a 9.7 anni, contro un'età media di quasi 2 anni in meno per le femmine, ovvero di 7.8. Inoltre, emerge che chi presenta comorbidità sistemiche viene preso in cura presso la struttura in un'età mediamente più avanzata ($t^{oss} = 2.48$, $p - value = 0.02$), l'età media di chi presenta comorbidità sistemiche è pari a 10 anni contro un'età media di 7.9 anni per chi non ne presenta.

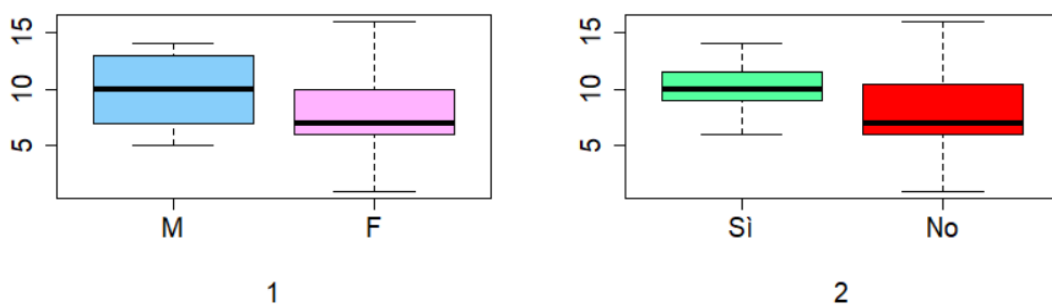


Figura 2.5: Boxplot per la variabile ETÀ nei gruppi formati da SESSO (1) e da PRESENZA DI COMORBIDITÀ SISTEMICHE (2).

Dalla Figura 2.6 si nota che l'età di esordio dei sintomi è mediamente più bassa per i soggetti che presentano prurito, 5.4 contro 6.9 anni in media ($t^{oss} = -2.38$, $p - value = 0.02$). Infatti, mediana e quantili per il gruppo che presenta questa sintomatologia sono spostati più in basso.

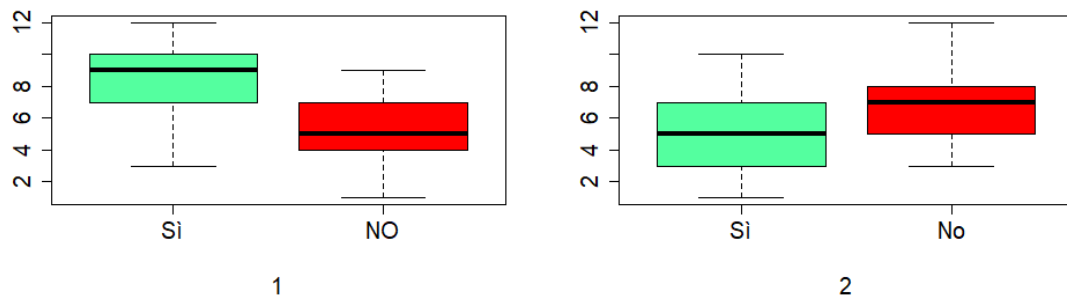


Figura 2.6: Boxplot per la variabile ETÀ DI ESORDIO DEI SINTOMI nei gruppi formati da PUBERTÀ (1) e da PRESENZA DI PRURITO (2).

Anche l'età di prima diagnosi risulta associata alla presenza di prurito ($t^{oss} = -2.37$, $p - value = 0.02$). Come si può osservare dalla Figura 2.7, se un soggetto presenta questo sintomo ha una diagnosi in un'età mediamente inferiore, 6.2 anni in media per chi presenta prurito e 7.7 per chi non lo presenta (questo fenomeno potrebbe essere correlato al fatto che chi presenta prurito ha un'età di esordio dei sintomi inferiore, il che conduce, di conseguenza, a un'età di prima diagnosi inferiore). Inoltre, come ci si poteva aspettare, sia l'età di esordio dei sintomi che l'età di prima diagnosi sono associate alla pubertà ($t^{oss} = 5.16$, $p - value < 0.001$ e $t^{oss} = 3.96$, $p - value < 0.001$ rispettivamente); l'età è ovviamente mediamente inferiore se il soggetto non è ancora in pubertà.

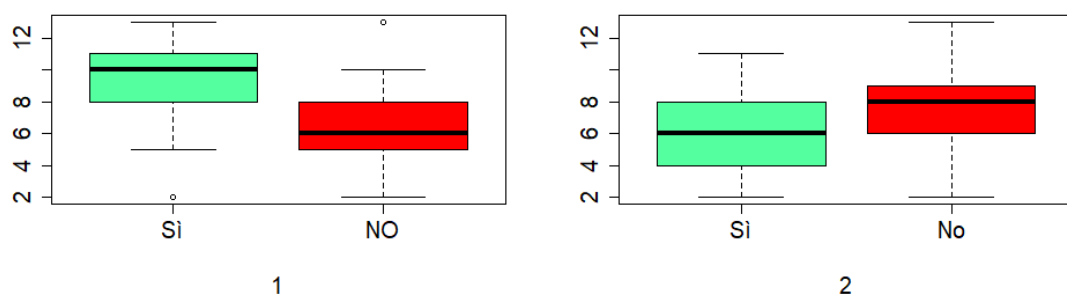


Figura 2.7: Boxplot per la variabile ETÀ DI PRIMA DIAGNOSI nei gruppi formati dalla PUBERTÀ (1) e dalla PRESENZA DI PRURITO (2).

Risulta interessante osservare dalla Figura 2.8 come la durata della patologia dipenda dalla presenza di pallore ($W^{oss} = 674.5$, $p - value = 0.002$), di sclerosi ($W^{oss} = 326$, $p - value < 0.001$) e dal riassorbimento

delle piccole labbra ($W^{oss} = 302.5$, $p - value = 0.04$). Per quei soggetti che presentano almeno una di queste tre caratteristiche cliniche, soprattutto per quanto riguarda la sclerosi, quantili e mediana sono spostati significativamente più in alto. La durata della patologia è in mediana pari a 2 anni per chi manifesta pallore, mentre chi non presenta questa caratteristica mostra una durata pari, in mediana, a 1.5 anni. Si ha una durata mediana di 2.75 anni per chi presenta sclerosi contro gli 1.5 anni di chi non la presenta; quindi, la fase acuta della patologia è in mediana 1.25 anni più elevata se si manifesta sclerosi. Per le femmine che presentano riassorbimento delle piccole labbra la durata mediana della patologia è pari a 2 anni contro gli 1.5 di chi non presenta questa caratteristica clinica.

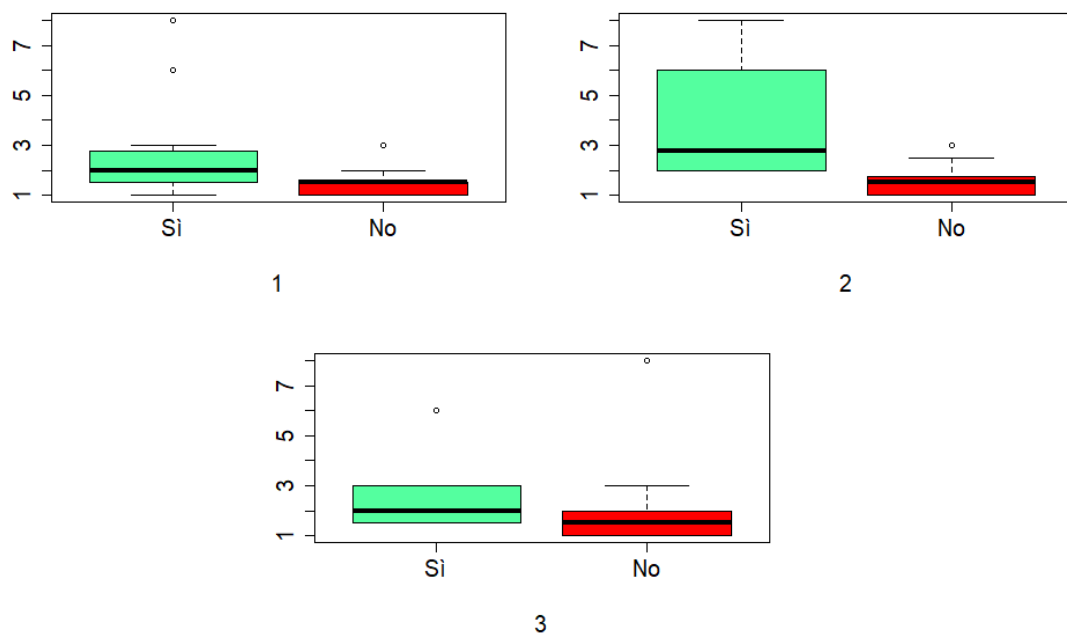


Figura 2.8: Boxplot per la variabile DURATA DELLA PATOLOGIA nei gruppi formati dal PALLORE (1), dalla SCLEROSI (2) e dal RIASSORBIMENTO DELLE PICCOLE LABBRA (3).

Si è infine valutata la presenza di correlazione tra variabili quantitative. È emerso che DURATA DELLA PATOLOGIA presenta una correlazione significativa, moderata e positiva con ETÀ DI PRIMA DIAGNOSI, come si può osservare dalla Tabella 2.3 e dalla Figura 2.9. Quindi all'aumentare

dell'età di prima diagnosi c'è un aumento della durata della patologia. Inoltre, ETÀ è chiaramente correlata positivamente con ETÀ DI ESORDIO DEI SINTOMI e con ETÀ DI PRIMA DIAGNOSI, che sono a loro volta correlate tra di loro.

	ETÀ	ETÀ ESORDIO SINTOMI	ETÀ PRIMA DIAGNOSI	DURATA PATOLOGIA
ETÀ	-	0.68° (<0.001)	0.52° (<0.001)	0.19* (0.12)
ETÀ ESORDIO SINTOMI		-	0.87° (<0.001)	0.19* (0.12)
ETÀ PRIMA DIAGNOSI			-	0.26* (0.03)
DURATA PATOLOGIA				-

Tabella 2.3: Coefficienti di Spearman (*) e di Pearson (°) (corrispondente *p-value*).

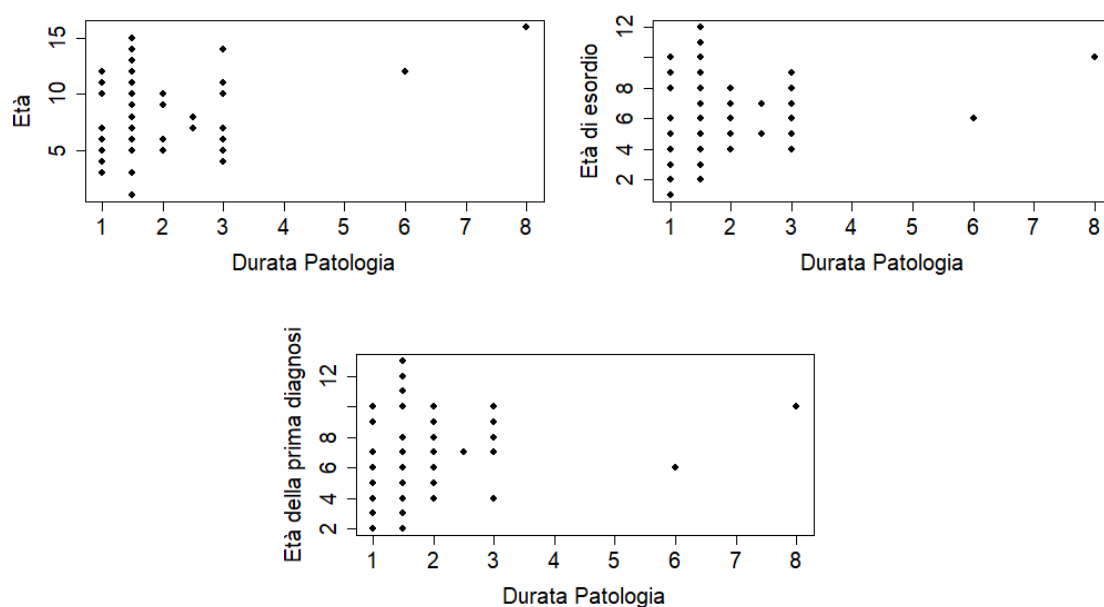


Figura 2.9: Diagrammi di dispersione tra DURATA DELLA PATOLOGIA ed ETÀ, ETÀ DI ESORDIO ed ETÀ DELLA PRIMA DIAGNOSI.

2.2.1 Terapie ed esiti vs caratteristiche cliniche e demografiche

In questo paragrafo vengono studiate le relazioni che intercorrono tra le variabili qualitative e quantitative che esprimono le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti e rispettivamente:

- l'efficacia delle singole terapie;
- l'efficacia delle terapie raggruppate in inibitori della calcineurina, corticosteroidi, terapie miste (inibitori della calcineurina + corticosteroidi) e topici idratanti, emollienti e paste;
- l'efficacia complessiva indipendentemente dal tipo di terapia somministrata.

Per quanto riguarda l'efficacia complessiva, 44 pazienti hanno mostrato una risposta completa, mentre 22 no (dei quali 20 parziale e 2 nulla). Si stima, quindi, una probabilità di remissione completa pari a $44/66 = 0.67$. Si ha, dunque, una quota pari a $0.67/0.33 = 2$, ovvero la probabilità di una remissione completa è 2 volte la probabilità di non avere una remissione completa a seguito delle diverse terapie. Per costruire la variabile EFFICACIA COMPLESSIVA si è assegnata un'efficacia nulla a quei pazienti che non hanno mai mostrato risposta, né buona, né parziale, alle diverse terapie. Una volta esclusi questi 2 soggetti, si è assegnata un'efficacia parziale a quei pazienti che non hanno mai mostrato un'efficacia buona in seguito alle diverse terapie e ai rimanenti è stato associato un esito buono (escludendo un paziente per il quale non sono disponibili gli esiti a causa dell'emergenza COVID).

Per quanto riguarda le terapie basate sul Clobetasolo Propionato 0.05%, sul Gentilyn Beta, sul Fluticasone Propionato e sui retinoidi topici non è possibile utilizzare le variabili che esprimono la loro efficacia a fini statistici, poiché la numerosità campionaria dei pazienti trattati con le suddette terapie è pari a 1 o 2 (si veda Tabella A3 in Appendice per le numerosità).

In aggiunta, per le successive analisi, non verranno presi in considerazione il Mometasone Furoato 0.05%, dato che tutti i pazienti sottoposti a questa terapia hanno mostrato un esito parziale, il Mometasone Furoato 0.1% e il Metilprednisolone Aceponato 0.1%, dal momento che tutti i pazienti trattati con queste due terapie hanno riscontrato la stessa efficacia, fatta eccezione per uno. Considerando le terapie raggruppate in corticosteroidi, inibitori della calcineurina, terapie miste e topici idratanti, emollienti e paste non è possibile studiare le relazioni che intercorrono tra l'esito della terapia basata unicamente su topici idratanti, emollienti e paste e le altre variabili, dal momento che un unico paziente è stato sottoposto a questo trattamento.

Inoltre, come si può osservare dalla Tabella A3 in Appendice, la modalità "efficacia nulla" presenta una scarsa frequenza di individui per tutte le variabili qualitative che esprimono l'efficacia delle diverse terapie; quindi, per poter utilizzare le suddette variabili a fini statistici, si è ritenuto opportuno andare ad aggregare le modalità "efficacia parziale" ed "efficacia nulla". Si sono così ottenute delle variabili dicotomiche con modalità "efficacia buona" e "efficacia non buona". Il medesimo raggruppamento è stato eseguito per le terapie basate unicamente su inibitori della calcineurina, poiché solamente due soggetti presentavano un esito nullo in seguito alla terapia, come si può osservare in Tabella 2.2, e per l'efficacia complessiva, dal momento che solamente due soggetti presentavano risposta nulla in seguito alle diverse terapie.

Dall'analisi delle associazioni tra gli esiti e le variabili dicotomiche, i cui *p-value* ottenuti sono raccolti nelle Tabelle A8 e A9 in Appendice, si può concludere che l'esito dei vari trattamenti non dipende da: sesso, pubertà, presenza di lesioni, pallore, sclerosi, altre caratteristiche cliniche e prurito, presenza di comorbidità cutanee e sistemiche, familiarità per LS e per altre patologie sistemiche. Per valutare se l'esito

dei diversi trattamenti dipende dall'intervento chirurgico per fimosi si sono considerati solamente i soggetti di sesso maschile e si è concluso che gli esiti delle diverse terapie non appaiono associati all'intervento. Per valutare se l'esito del trattamento dipende dal riassorbimento delle piccole labbra si sono considerati solamente i pazienti di sesso femminile e anche in questo caso nessun esito appare associato a questa caratteristica clinica. L'unica variabile dicotomica che risulta associata agli esiti di alcune terapie quali Pimecrolimus topico 1%, topici idratanti, emollienti e paste, inibitori della calcineurina e all'esito complessivo è BRUCIORE.

Come evidenziato in Tabella 2.4, la proporzione di soggetti sottoposti a Pimecrolimus topico 1% con efficacia buona della terapia e che non presentano bruciore risulta pari a 0.81, mentre per i soggetti che presentano bruciore è pari a 0.29. Si può concludere che i soggetti trattati con Pimecrolimus topico 1% che non presentano bruciore riscontrano una remissione completa di 2.8 volte superiore, in proporzione, rispetto ai pazienti che manifestano questo sintomo. Mentre, non si riscontra remissione completa 3.8 volte più frequentemente per i soggetti che mostrano bruciore.

	ESITO TERAPIA	
	BRUCIORE	Non buono Buono
No	3 (18.8%)	13 (81.2%)
Si	5 (71.4%)	2 (28.6%)

Tabella 2.4: Bruciore vs Esito della terapia con Pimecrolimus topico 1%. Frequenze assolute e tra parentesi le frequenze condizionate ai totali di riga.

Osservando la Tabella 2.5, si può concludere che la proporzione di soggetti sottoposti a topici idratanti, emollienti e paste che non

presentano bruciore e che riscontrano una remissione completa è pari a 0.78 contro 0.38 per quelli che presentano bruciore; quindi, la proporzione di remissioni complete per i soggetti che non presentano bruciore è di 2 volte superiore rispetto a quelli che mostrano questo sintomo e la proporzione di esiti non buoni è di 2.8 volte superiore per i soggetti che presentano bruciore.

ESITO TERAPIA		
BRUCIORE	Non buono	Buono
No	9 (22%)	32 (78%)
Si	10 (62.5%)	6 (37.5%)

Tabella 2.5: Bruciore vs Esito della terapia con topici idratanti, emollienti e paste. Frequenze assolute e tra parentesi le frequenze condizionate ai totali di riga.

Per quanto riguarda i soggetti sottoposti unicamente a inibitori della calcineurina, se non presentano bruciore hanno una remissione buona nel 84% dei casi, mentre se sono soggetti a bruciore nel 25% dei casi, come evidenziato in Tabella 2.6. Si ha una proporzione di esiti non buoni di 4.7 volte superiore in presenza di bruciore e una proporzione di remissioni complete di 3.4 volte superiore per quei soggetti che non mostrano bruciore.

ESITO TERAPIA		
BRUCIORE	Non buono	Buono
No	4 (16%)	21 (84%)
Si	6 (75%)	2 (25%)

Tabella 2.6: Bruciore vs Esito della terapia con Inibitori della Calcineurina. Frequenze assolute e tra parentesi le frequenze condizionate ai totali di riga.

Analizzando l'esito complessivo dei pazienti in relazione alla variabile BRUCIORE in Tabella 2.7 si osserva che se i pazienti non presentano bruciore hanno una remissione buona nel 76% dei casi, mentre se sono soggetti a bruciore nel 39% dei casi. Si ha una proporzione di esiti non buoni di 2.5 volte superiore in presenza di bruciore e una proporzione di remissioni complete di 1.9 volte superiore per quei soggetti che non mostrano bruciore. Per ogni soggetto con remissione completa nel gruppo dei pazienti che presentano bruciore ce ne sono 1.6 con remissione non completa, mentre nel gruppo dei pazienti che non presentano bruciore per ogni soggetto con remissione non completa ce ne sono 3 che presentano una remissione completa.

	ESITO TERAPIA	
	BRUCIORE	
	Non buono	Buono
No	12 (24.5%)	37 (75.5%)
Si	11 (61.1%)	7 (38.9%)

Tabella 2.7: Bruciore vs Esito complessivo. Frequenze assolute e tra parentesi le frequenze condizionate ai totali di riga.

Passando allo studio delle relazioni che intercorrono tra gli esiti delle terapie e le variabili quantitative si evidenzia che risultano associate le seguenti variabili: DURATA DELLA PATOLOGIA VS EFFICACIA COMPLESSIVA e DURATA DELLA PATOLOGIA VS EFFICACIA PIMECROLIMUS TOPICO 1% (i *p-value* dei vari confronti sono disponibili in Tabella A10 in Appendice).

La Figura 2.10 mostra il boxplot della durata della patologia nei gruppi formati dall'efficacia complessiva ($W^{oss} = 349.5$, $p - value = 0.04$) e dall'efficacia del Pimecrolimus topico 1% ($W^{oss} = 30$, $p - value = 0.01$). I quantili, per quei soggetti che hanno mostrato una risposta completa alle diverse terapie, risultano spostati più in alto. Infatti, il primo quartile è pari a 1.5 anni per i soggetti con remissione completa e a 1 per coloro

che non hanno mostrato remissione completa, anche per quanto riguarda l'ultimo quartile quello per il gruppo con remissione completa è maggiore di 0.5 anni rispetto a quello del gruppo con remissione parziale. Dunque, in mediana, coloro che hanno mostrato una remissione completa presentano una durata della patologia maggiore rispetto a coloro che non hanno mostrato una remissione completa. Presumibilmente, si riscontra una durata della patologia in mediana più elevata per i soggetti che hanno mostrato una remissione completa, perché suddetti soggetti hanno avuto un tempo maggiore per essere sottoposti alle terapie necessarie al fine di avere una remissione completa. Per quanto riguarda l'associazione con l'efficacia della terapia Pimecrolimus 1%, la remissione buona si associa a una durata della terapia molto più concentrata attorno al medesimo valore. Infatti, osservando la seconda immagine in Figura 2.10, si può notare come i quantili siano tutti concentrati attorno allo stesso valore (1.5), mentre i quantili per coloro che non hanno mostrato una remissione completa sono maggiormente distanziati, il primo quartile è pari a 1, la mediana è pari a 1.5 e il terzo quartile è pari a 2.

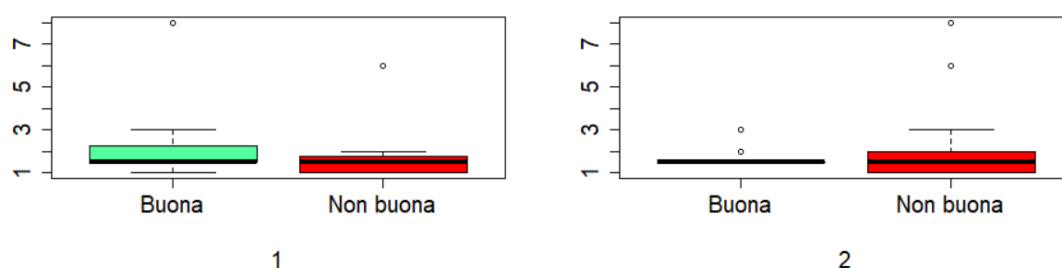


Figura 2.10: Boxplot per la variabile DURATA DELLA PATOLOGIA nei gruppi formati da EFFICACIA COMPLESSIVA (1) e da EFFICACIA DEL PIMECROLIMUS TOPICO 1% (2).

Inoltre, si è creata la variabile TERAPIA SOMMINISTRATA. Essa è stata ricavata dalle variabili CORTICOSTEROIDI, INIBITORI DELLA CALCINEURINA e TERAPIE MISTE, variabili che indicano se il soggetto è stato sottoposto alle suddette terapie e se il trattamento è in atto o pregresso. Per quanto riguarda le terapie basate unicamente sui corticosteroidi, tutti i pazienti sono attualmente in terapia (terapia in atto), fatta eccezione per uno che l'ha

conclusa (terapia pregressa). Invece, tutti i pazienti trattati unicamente con inibitori della calcineurina hanno concluso la terapia, fatta eccezione per uno che rientra nella modalità “terapia in atto”. Si è, dunque, ritenuto opportuno accorpare le due modalità “terapia pregressa” e “terapia in atto”, ottenendo tre variabili dicotomiche con le seguenti modalità: “terapia utilizzata” e “terapia non utilizzata”. Infine, si sono aggregate le tre variabili mediante un'unica variabile qualitativa a tre livelli TERAPIA SOMMINISTRATA, la quale indica quale terapia è stata somministrata al paziente, con le seguenti modalità: “corticosteroidi”, “inibitori della calcineurina” e “terapia mista”. 9 pazienti su 66 (13.6%) sono stati sottoposti ai corticosteroidi, 33 (50%) agli inibitori della calcineurina e 23 (34.9%) a entrambi i trattamenti. Inoltre, un unico paziente è stato trattato solamente con topici idratanti, emollienti e paste, ma non essendo utilizzabile a fini statistici si è considerato questo dato come mancante. La variabile risulta associata con PALLORE ($p - value$ del test esatto di Fisher < 0.001), SCLEROSI ($p - value$ del test esatto di Fisher < 0.001), ALTRE CARATTERISTICHE CLINICHE ($p - value$ del test esatto di Fisher $= 0.02$) e DURATA DELLA PATOLOGIA ($KW^{oss} = 11.76$, $p - value < 0.01$).

Dei soggetti che non presentano pallore, il 58% viene trattato con inibitori della calcineurina e solamente il 2% con corticosteroidi, mentre per i soggetti con pallore il 43% viene trattato con corticosteroidi e il 33% con gli inibitori. Dei soggetti con sclerosi, nessuno viene trattato con gli inibitori e il 67% viene trattato con corticosteroidi, mentre il 55% dei soggetti senza questa caratteristica viene sottoposto agli inibitori della calcineurina e il 10% ai corticosteroidi. Nessuno dei soggetti che presenta altre caratteristiche cliniche viene trattato con corticosteroidi e l'85% viene sottoposto a entrambe le terapie, mentre il 17% e il 29% dei pazienti che presenta altre caratteristiche cliniche viene sottoposto a queste terapie. I quantili della variabile DURATA DELLA PATOLOGIA, per quei soggetti sottoposti a corticosteroidi, risultano più grandi. Infatti, la

mediana per questo gruppo risulta pari a 2.8 contro una mediana di 1.6 per i soggetti sottoposti a inibitori della calcineurina e di 1.8 per i soggetti sottoposti a entrambe le terapie.

In aggiunta, si è creata la variabile dicotomica TERAPIA IN ATTO che vale 1 se la terapia seguita è in atto, 0 se è pregressa. Si è considerata la terapia come pregressa per quei pazienti che non stanno seguendo nessuna terapia, mentre in tutti gli altri casi viene considerata in atto. Il 76.12% (51) dei pazienti rientra nella categoria “terapia in atto”, mentre il restante 23.88% (16) rientra nella modalità “terapia pregressa”. La variabile TERAPIA IN ATTO risulta associata con PALLORE ($p - value$ del test $\chi^2 < 0.01$), SCLEROSI ($p - value$ del test esatto di Fisher = 0.03), TERAPIA SOMMINISTRATA ($p - value$ del test esatto di Fisher < 0.001) e DURATA DELLA PATOLOGIA ($W^{oss} = 150.5$, $p - value < 0.001$).

Dei soggetti attualmente in terapia, il 22% presenta pallore e il 4% presenta sclerosi, mentre tra coloro che l’hanno terminata il 63% presenta pallore e il 25% sclerosi. Dei soggetti attualmente in terapia, il 64% viene sottoposto a inibitori della calcineurina e il 2% ai corticosteroidi, mentre tra coloro che hanno concluso la terapia il 6% è stato sottoposto a inibitori e il 56% a corticosteroidi. I quantili della variabile DURATA DELLA PATOLOGIA, per quei soggetti non attualmente in terapia, risultano più grandi. Infatti, la mediana per questo gruppo risulta pari a 2.5 contro una mediana di 1.6 per i soggetti attualmente in terapia, quindi si ha una durata mediana di un anno più grande per quei soggetti non attualmente in terapia.

CAPITOLO 3

MODELLO DI REGRESSIONE LOGISTICA

I modelli lineari generalizzati (GLM, *Generalized Linear Models*), introdotti da Nelder e Wedderburn nel 1972, sono modelli parametrici che rappresentano un'estensione del modello di regressione lineare normale per trattare risposte con distribuzione appartenente alla famiglia di dispersione esponenziale e con media che è funzione del predittore lineare. La relazione tra le variabili esplicative $x_1, \dots, x_p$ e la variabile risposta Y si può esprimere nella forma $g(E(Y)) = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}$, con $g(\cdot)$ funzione di legame nota derivabile con continuità e invertibile e $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$ i parametri di regressione da stimare.

Nel caso in esame la variabile risposta ha distribuzione bernoulliana e viene impiegato il modello di regressione logistica (modello per dati binari con funzione di legame logit), appartenente alla famiglia dei GLM. Il modello di regressione logistica è utile in tutte le situazioni in cui la variabile risposta Y è dicotomica e segue la distribuzione di Bernoulli, ovvero

$$P(Y = y) = \begin{cases} \pi, & \text{per } y = 1 \\ 1 - \pi, & \text{per } y = 0. \end{cases}$$

La regressione logistica serve per modellare la media della variabile risposta binaria, ossia la probabilità di successo, dal momento che $E(Y) = \pi = P(Y = 1)$, in funzione delle variabili esplicative $x_1, \dots, x_p$. Poiché la media di Y assume valori nell'intervallo $(0,1)$, si sceglie una funzione di legame $g : [0,1] \rightarrow \mathbb{R}$ monotona e il modello assume che $g(\pi_i) = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i = \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}$, con $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ vettore riga noto delle variabili esplicative non stocastiche per l' i -esima osservazione, $i = 1, \dots, n$. Si ha una regressione logistica quando la scelta della funzione di legame ricade

sul legame canonico $\text{logit}(\pi_i) = \log \frac{\pi_i}{1 - \pi_i} = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i$, la cui inversa è $\pi_i = \frac{e^{\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i}}{1 + e^{\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i}}$, per $i = 1, \dots, n$.

La funzione di legame logit comporta notevoli vantaggi:

- è interpretabile in termini di log-rapporto delle probabilità di successo e insuccesso (il generico coefficiente β_r esprime l'effetto sul log-rapporto della quota di un incremento unitario di x_{ir} , fermo restando il valore delle ulteriori esplicative nel modello);
- permette semplificazioni nelle quantità di verosimiglianza;
- permette di trattare dati raccolti retrospettivamente come se provenissero da studi prospettici.

In sintesi, nella regressione logistica si assume:

- $Y_1, Y_2, \dots, Y_n$ variabili indipendenti, con $Y_i \sim \text{Ber}(\pi_i)$;
- $X = (x_1, \dots, x_n)^T$ matrice del modello di dimensioni $(n \times p)$, non stocastica e con rango pieno;
- la funzione di legame è espressa da $g(\pi_i) = \text{logit}(\pi_i) = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i$.

Inoltre, il modello, a differenza del modello lineare, ammette eteroschedasticità, in quanto $\text{Var}(Y_i) = \pi_i(1 - \pi_i)$, $i = 1, \dots, n$.

Per approfondimenti sui GLM e sul modello di regressione logistica si rinvia a Salvani *et al.* (2020).

3.1 APPLICAZIONE DELLA REGRESSIONE LOGISTICA AL DATASET

Si considera un primo modello in cui la variabile dipendente è EFFICACIA COMPLESSIVA; quindi, la variabile risposta vale 0 se il paziente non ha mostrato una remissione completa e 1 se si è riscontrata una buona efficacia della terapia. L'analisi è basata su 66 pazienti, poiché si è

escluso dall'analisi un soggetto per il quale non si hanno informazioni in merito all'efficacia del trattamento a causa dell'emergenza COVID. Le potenziali variabili esplicative considerate sono: SESSO, ETÀ, ETÀ DI ESORDIO, ETÀ DI PRIMA DIAGNOSI, DURATA DELLA PATOLOGIA, PUBERTÀ, INTERVENTO PER FIMOSI, PALLORE, LESIONI, SCLEROSI, RIASSORBIMENTO DELLE PICCOLE LABBRA, ALTRE CARATTERISTICHE CLINICHE, PRURITO, BRUCIORE, COMORBIDITÀ CUTANEE, COMORBIDITÀ SISTEMICHE, FAMILIARITÀ PER LS, FAMILIARITÀ PER PATOLOGIE SISTEMICHE, TERAPIA IN ATTO e TERAPIA SOMMINISTRATA.

Si è inizialmente utilizzato un approccio *backward* (selezione all'indietro), ovvero partendo dal modello che include tutte le potenziali variabili esplicative è stata eliminata, di volta in volta, quella con associato il livello di significatività osservato del test del rapporto di verosimiglianza più grande (se maggiore del livello α fissato) e a un livello di significatività del 5% l'unica variabile che viene inclusa nel modello è BRUCIORE.

Successivamente, per verificare la robustezza della selezione, è stata svolta anche una selezione *forward* (selezione in avanti) che consiste nell'includere, di volta in volta, le variabili con associato il livello di significatività osservato più piccolo per il test di nullità del coefficiente di regressione corrispondente (se minore del livello α fissato). Si è partiti dal modello con la sola variabile esplicativa BRUCIORE – l'unica che in fase di analisi esplorativa è risultata associata con EFFICACIA COMPLESSIVA – e a un livello di significatività del 5% nessun'altra variabile risulta significativa; quindi, il modello ottenuto con la selezione *forward* coincide con quello ottenuto mediante la procedura *backward*.

L'output del modello selezionato è riportato nella Tabella 3.1 e il modello stimato risulta essere:

$$\hat{\pi} = \frac{\exp(0.67 - 2.14Bruciore)}{1 + \exp(0.67 - 2.14Bruciore)}.$$

	Stima	OR	S.E.	<i>z-value</i>	<i>p-value</i>
INTERCETTA	1.13	3.08	0.33	3.39	<0.001
BRUCIORE (Sì)	-1.48	0.23	0.59	-2.50	0.01

Tabella 3.1: Stime, *odds ratio*, *standard error*, *z-value* e livelli di significatività per i parametri del modello di regressione logistica per l'efficacia complessiva.

L'ipotesi di omogeneità (modello con la sola intercetta) è rifiutata a favore del modello corrente ($W_{o/c}^{oss} = D_{o/s} - D_{c/s} = 6.43$, $p - value = 0.01$) ed essendo la devianza residua di poco superiore ai gradi di libertà ($W_{c/s}^{oss} = 77.59$ con 64 gradi di libertà) non vi è evidenza contro il modello corrente rispetto al modello saturo.

La quota di remissioni complete è di 4.4 volte inferiore (IC 95%: 1.37, 14.12) se il paziente presenta bruciore. La probabilità che un soggetto che presenta bruciore mostri una remissione completa è pari a $\hat{\pi} = \frac{\exp(1.13-1.48)}{1+\exp(1.13-1.48)} = 0.41$ (IC 95%: 0.21, 0.65), mentre se non presenta bruciore è pari a $\hat{\pi} = \frac{\exp(1.13)}{1+\exp(1.13)} = 0.76$ (IC 95%: 0.62, 0.86).

Per valutare la bontà del modello si è costruita una tabella di corretta classificazione (Tabella 3.2) tra la variabile EFFICACIA COMPLESSIVA e i valori predetti dal modello, dove il successo è rappresentato da un $\hat{\pi} \geq 0.5$.

Dalla tabella di corretta classificazione risulta esserci un accordo al 71.2% tra valori previsti e valori osservati. Su 44 remissioni complete 7 vengono classificate erroneamente come non complete, quindi il tasso di falsi positivi (FPR, *False Positive Rate*) è pari al 15.9% e la specificità del modello – ossia il rapporto tra coloro che hanno mostrato una remissione completa e registrano un successo secondo il modello e il numero totale di soggetti che hanno mostrato una remissione completa – risulta pari al 84.1%. Si hanno 12 remissioni non complete su 22 (54.5%) classificate erroneamente come complete; quindi, la sensibilità o il tasso di veri

positivi (TRP, *True Positive Rate*) del modello – ossia il rapporto tra coloro che non hanno mostrato una remissione completa e registrano un insuccesso secondo il modello e il numero totale di soggetti che non hanno avuto una remissione completa – risulta pari al 45.5%.

		Valori previsti	
		Efficacia non buona	Efficacia buona
Valori osservati	Efficacia non buona	10	12
	Efficacia buona	7	37

Tabella 3.2: Tabella di corretta classificazione.

Inoltre, in Figura 3.1, per valutare la capacità del modello stimato di prevedere la variabile risposta viene riportata la curva ROC (Curva Operativa Caratteristica, o *Receiver Operating Characteristic*), la quale permette il confronto tra i valori osservati della risposta e i valori stimati dal modello. Si tratta di un diagramma cartesiano dove sono riportati i punti di coordinate (1-specificità, sensibilità), ottenuti facendo variare la soglia k che discrimina tra i due gruppi di pazienti con remissione completa e non completa sulla base delle probabilità stimate, la quale se posta pari a 0.5 conduce alla Tabella 3.2 vista in precedenza. Il modello avrà una perfetta capacità di prevedere la variabile risposta se la curva passa per l'angolo superiore sinistro del sistema di assi cartesiani. Diversamente, la bisettrice del quadrato di lati (0,1) corrisponde alla classificazione casuale dei pazienti. Viene anche stimata l'area sotto la curva, indicata con AUC (*Area Under the Roc Curve*), che risulta pari a 0.65, indicando che il modello prevede in modo poco accurato le osservazioni.

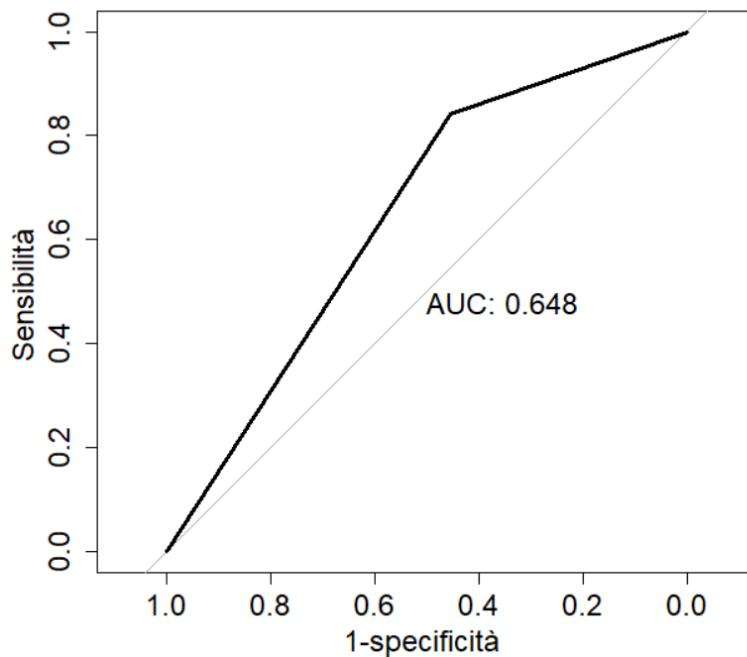


Figura 3.1: Curva ROC e AUC.

In aggiunta, viene calcolata la statistica di Hosmer-Lemeshow, una misura di bontà di adattamento che raggruppa le osservazioni in g diverse classi sulla base delle probabilità stimate. Vengono di *default* usati $g=10$ gruppi e per ciascun gruppo si considerano i successi e gli insuccessi osservati e si utilizza come misura di adattamento un test Chi-quadrato per la tabella di contingenza $g \times 2$. Il test di Hosmer-Lemeshow ha distribuzione nulla approssimata χ^2_{g-2} e grazie a questo test si può concludere che l'adattamento tra frequenze attese e stimate è soddisfacente ($(\chi^2_{HL})^{oss} < 0.001, p - value = 1$),

Quindi, la probabilità di avere una remissione completa dipende significativamente dalla presenza bruciore. Il modello ha una scarsa capacità di classificazione (accuratezza = 0.71 e AUC = 0.65), presenta una buona specificità (84%), quindi prevede in modo abbastanza accurato le remissioni complete e l'adattamento tra frequenze attese e stimate è soddisfacente ($(\chi^2_{HL})^{oss} < 0.001, p - value = 1$), ma il tasso di veri positivi

è pari al 45.5%, ovvero il modello tende a classificare buona parte delle remissioni non complete come complete.

Sebbene il coefficiente di TERAPIA SOMMINISTRATA non sia risultato significativamente diverso da zero, ritenendola una variabile di particolare interesse ai fini di questo elaborato, viene stimato un nuovo modello imponendone la sua presenza in modo tale da verificare come la terapia seguita influenzi l'esito dei pazienti. Le potenziali variabili esplicative considerate sono le medesime del precedente modello.

Si effettua sia una selezione *forward*, inserendo la variabile TERAPIA SOMMINISTRATA nel modello di partenza, che una *backward* ed entrambi gli approcci, a un livello di significatività del 5%, conducono a un modello con le sole variabili TERAPIA SOMMINISTRATA e BRUCIORE. In aggiunta, si valuta l'interazione tra TERAPIA SOMMINISTRATA e BRUCIORE che non viene però ritenuta significativa. Tale modello, tuttavia, non conduce a un miglioramento significativo dei risultati in precedenza ottenuti presentando anch'esso una scarsa capacità di classificazione (AUC = 0.69). Si è, dunque, utilizzato un livello di significatività del 10% con il quale vengono incluse nel modello le variabili ETÀ, TERAPIA SOMMINISTRATA, BRUCIORE e PALLORE e l'interazione tra TERAPIA SOMMINISTRATA e BRUCIORE viene ritenuta significativa, ma nell'applicare la regressione logistica al *dataset* non si ottiene un modello soddisfacente. Infatti, la stima e lo standard error per l'interazione tra BRUCIORE e il livello "corticosteroidi" della variabile TERAPIA SOMMINISTRATA risultano particolarmente elevati (stima: 18.22, S.E.: 1455.40) e lasciano intuire un problema di quasi-completa separazione.

Si è, quindi, scelto di stimare nuovamente il modello usando il metodo per la riduzione della distorsione proposto da Firth. Tramite un approccio *forward* si è partiti dal modello con la sola variabile esplicativa TERAPIA SOMMINISTRATA aggiungendo, di volta in volta, quella con il maggior valore

della statistica test del rapporto di verosimiglianza penalizzata, corretta secondo il metodo di Firth, o equivalentemente, quella con associato il *p-value* inferiore (se minore del livello α fissato) e si è giunti al medesimo modello ottenuto senza la penalizzazione di Firth (per approfondimenti si rimanda a Firth (1993)). Di conseguenza, si prosegue l'analisi valutando le possibili interazioni della variabile TERAPIA SOMMINISTRATA con le altre tre presenti nel modello e anche in questo caso l'interazione tra BRUCIORE e TERAPIA SOMMINISTRATA risulta significativa.

L'output del modello selezionato è riportato nella Tabella 3.3 e il modello stimato risulta essere:

$$\hat{\mu} = \frac{\exp(-0.06 + 0.21Età + 1.34Pal. - 3.36Bruc. - 1.93CR - 1.59M + 3.4Bruc * CR + 2.7Bruc.* M)}{1 + \exp(-0.06 + 0.21Età + 1.34Pal. - 3.36Bruc. - 1.93CR - 1.59M + 3.4Bruc * CR + 2.7Bruc.* M)}.$$

	Stima	Exp(Stima)	S.E.	Chisq value	p-value
INTERCETTA	-0.06	0.95	0.85	0.005	0.95
ETÀ	0.21	1.24	0.11	4.63	0.03
PALLORE (Si)	1.34	3.82	0.83	3.20	0.07
BRUCIORE (Si)	-3.36	0.03	1.13	12.35	<0.001
TERAPIA (CR)	-1.93	0.15	1.20	2.82	0.09
TERAPIA (M)	-1.59	0.20	0.84	4.08	0.04
TERAPIA (CR): BRUCIORE (Si)	3.40	29.98	2.69	2.97	0.08
TERAPIA (M): BRUCIORE (Si)	2.70	14.93	1.46	4.03	0.04

Tabella 3.3: Stime, odds ratio, *standard error*, *Chisq value* e livelli di significatività per i parametri del modello di regressione logistica con correzione di Firth per l'efficacia complessiva.

Il test del log-rapporto di verosimiglianza porta al rifiuto dell'ipotesi di uguaglianza tra il modello corrente e il modello nullo ($W^{oss}=17.38$, $df=7$, $p\text{-value}=0.02$).

La quota di remissioni complete aumenta di circa 1.2 volte (IC 90%: 1.05, 1.5) per ogni anno di età in più, è di circa 4 volte maggiore (IC 90%: 1.1, 15.6) se il paziente presenta pallore, di circa 29 volte inferiore (IC 90%: 5.4, 209.2) se presenta bruciore, di circa 7 volte inferiore se viene sottoposto a corticosteroidi a dispetto degli inibitori della calcineurina (IC 90%: 1.04, 49.4) e di circa 5 volte inferiore se sottoposto a entrambe le terapie a dispetto dei soli inibitori della calcineurina (IC 90%: 1.3, 20.7).

Considerando la situazione peggiore, ovvero un paziente di un anno che non presenta pallore e presenta bruciore, se esso viene trattato con inibitori della calcineurina la probabilità che mostri una remissione completa è particolarmente bassa, ovvero è pari a $\hat{\pi} = \frac{\exp(-0.06+0.21-3.36)}{1+\exp(-0.06+0.21-3.36)} = 0.03$, se viene trattato con corticosteroidi risulta pari a $\hat{\pi} = \frac{\exp(-0.06+0.21-3.36-1.93+3.4)}{1+\exp(-0.06+0.21-3.36-1.93+3.4)} = 0.15$, mentre se viene sottoposto a entrambe le terapie risulta pari a $\hat{\pi} = \frac{\exp(-0.06+0.21-3.36-1.59+2.7)}{1+\exp(-0.06+0.21-3.36-1.59+2.7)} = 0.11$

Considerando invece la situazione migliore, ovvero un soggetto di 16 anni che non presenta bruciore e presenta pallore, se viene trattato con inibitori della calcineurina la probabilità che mostri una remissione completa è pari a $\hat{\pi} = \frac{\exp(-0.06+16*0.21+1.34)}{1+\exp(-0.06+16*0.21+1.34)} = 0.99$, se viene trattato con corticosteroidi risulta pari a $\hat{\pi} = \frac{\exp(-0.06+16*0.21+1.34-1.93)}{1+\exp(-0.06+16*0.21+1.34-1.93)} = 0.94$, mentre se viene sottoposto a entrambe le terapie risulta pari a $\hat{\pi} = \frac{\exp(-0.06+16*0.21+1.34-1.59)}{1+\exp(-0.06+16*0.21-3.36)} = 0.95$.

Si può, dunque, concludere che un soggetto che presenta bruciore avrà una probabilità di remissione completa maggiore se trattato con corticosteroidi, mentre un paziente che non presenta questo sintomo avrà una probabilità di remissione completa maggiore con una terapia basata sugli inibitori della calcineurina.

Per valutare la bontà del modello si è costruita una tabella di corretta classificazione (Tabella 3.4) tra la variabile EFFICACIA COMPLESSIVA e i valori predetti dal modello, dove il successo è rappresentato da un $\hat{\pi} \geq 0.5$.

		Valori previsti	
		Efficacia non buona	Efficacia buona
Valori osservati	Efficacia non buona	12	10
	Efficacia buona	6	37

Tabella 3.4: Tabella di corretta classificazione.

Dalla tabella di corretta classificazione risulta esserci un accordo al 75% tra valori previsti e valori osservati. Su 43 remissioni complete 6 vengono classificate erroneamente come non complete; quindi, il tasso di falsi positivi è pari al 14% e la specificità del modello è pari al 86%. Si hanno 10 remissioni non complete su 22 (45.4%) classificate erroneamente come complete; quindi, la sensibilità o il tasso di veri positivi del modello risulta pari al 54.6%.

Inoltre, viene riportata la curva ROC (Figura 3.2) e viene stimata l'area sotto la curva (AUC) che risulta pari a 0.82, indicando che il modello ha una discreta capacità di classificazione e grazie al test di Hosmer-Lemeshow si può concludere che l'adattamento tra frequenze attese e stimate è soddisfacente ($(\chi^2_{HL})^{oss} = 1.05, p - value = 0.99$),

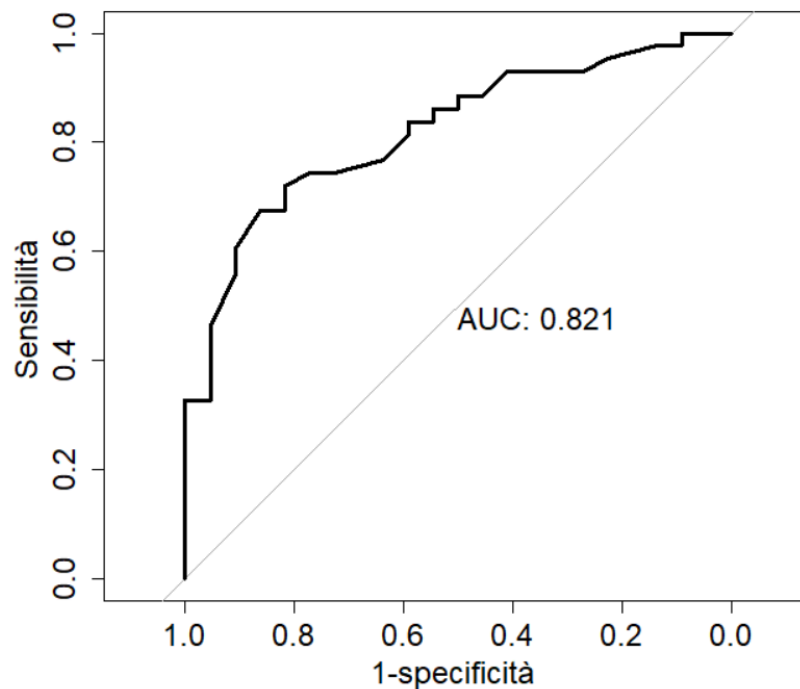


Figura 3.2: Curva ROC e AUC.

Con l'introduzione della variabile `TERAPIA SOMMINISTRATA` il modello ha una capacità di classificazione (accuratezza = 0.75 e AUC = 0.82) superiore rispetto a quella del modello precedente e presenta una buona specificità (86%). Il tasso di veri positivi è pari al 54.6%, non ancora del tutto soddisfacente, ma migliore rispetto al precedente modello e l'adattamento tra frequenze attese e stimate è soddisfacente ($(\chi^2_{HL})^{oss} < 0.001, p - value = 1$).

In conclusione, sebbene i risultati vadano interpretati con maggior cautela, poiché la probabilità di rifiutare l'ipotesi nulla (nullità dei coefficienti), quando in realtà è vera, è del 10%, il secondo modello è preferibile al primo per accuratezza, specificità, sensibilità e per capacità di prevedere la variabile risposta, oltre a includere la variabile `TERAPIA SOMMINISTRATA` che risulta di forte interesse ai fini di questo elaborato.

CONCLUSIONI

Si è analizzato un campione di 67 individui, di cui 50 femmine e 17 maschi, affetti da Lichen Sclerosus, presi in cura dalle strutture di riferimento tra 1 e 16 anni. Dal *dataset* è emerso che 11 pazienti sono stati trattati unicamente con corticosteroidi, 33 solamente con inibitori della calcineurina, 22 con entrambe le terapie e solamente uno con unicamente topici idratanti, emollienti e paste. Per poi essere tutti, fatta eccezione per uno, sottoposti a terapie di mantenimento quali topici idratanti, emollienti e paste, vitamina E topica e retinoidi topici. Nel complesso, 44 pazienti su 66 hanno mostrato una remissione completa, 20 una remissione parziale, 2 non hanno mostrato miglioramenti a seguito delle terapie e per 1 paziente non si hanno a disposizione informazioni sull'esito della terapia per via dell'emergenza COVID.

In fase di analisi bivariata è emerso che il mostrare o meno una remissione completa è associato alla presenza di bruciore e alla durata della patologia. Coloro che non presentano bruciore hanno una remissione completa nel 75.5% dei casi, mentre coloro che presentano questo sintomo nel 40% dei casi. Per quanto riguarda l'associazione con la durata della patologia risulta che chi presenta una remissione completa mostra una durata della patologia in mediana maggiore.

Infine, dall'analisi multivariata, è emerso che la probabilità di mostrare una remissione completa dipende significativamente (a un livello di significatività del 5%) dalla presenza bruciore. La probabilità che un soggetto con bruciore presenti una remissione completa è pari a 0.41, mentre per un soggetto che non presenta questo sintomo è pari a 0.76.

Se invece viene considerato un livello di significatività del 10% e si impone la presenza di TERAPIA SOMMINISTRATA all'interno del modello, la probabilità di mostrare una remissione completa risulta dipendere significativamente dall'età, dalla presenza di pallore e bruciore, dalla

terapia somministrata e dall'interazione tra la terapia somministrata e la presenza di bruciore. Si ha un aumento della quota di remissioni complete in presenza di pallore e con l'aumentare dell'età, mentre si ha una diminuzione della quota in presenza di bruciore. Un soggetto che presenta bruciore avrà una probabilità di remissione completa maggiore se trattato con corticosteroidi, parallelamente un soggetto senza questo sintomo avrà una probabilità di remissione completa maggiore se sottoposto a inibitori della calcineurina, mentre la terapia mista conduce in entrambi i casi a una probabilità di remissione completa intermedia.

APPENDICE

Variabile	Modalità	Freq. Ass.	Freq. Perc.
SESSO	M	17	25.37%
	F	50	74.63%
PUBERTÀ	Sì	17	25.37%
	No	50	74.63%
CONFERMA ISTOLOGICA	Sì	12	17.91%
	No	55	82.09%
INTERVENTO PER FIMOSI ⁶	Sì	12	70.59%
	No	5	29.41%
PALLORE	Sì	31	53.73%
	No	36	46.27%
EROSIONI/ ULCERAZIONI	Sì	2	2.99%
	No	65	97.01%
IPERCHERATOSI	Sì	2	2.99%
	No	65	97.01%
FISSURAZIONI	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
LESIONI DA GRATTAMENTO	Sì	8	11.94%
	No	59	88.06%
SCLEROSI/ATROFIA	Sì	6	8.96%
	No	61	91.04%
RIASSORBIMENTO PICCOLE LABBRA ⁷	Sì	2	4%
	No	48	96%
SINECHIE FOGLIETTO INTERNO	Sì	2	2.99%
	No	65	97.01%
PRURITO	Sì	34	50.7%
	No	33	49.3%
BRUCIORE	Sì	18	26.87%
	No	49	73.13%

⁶ La popolazione di riferimento è quella maschile.

⁷ La popolazione di riferimento è quella femminile.

DOLORE	Sì	2	2.99%
	No	65	97.01%
LOCALIZZAZIONI LS EXTRA-GENITALI	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
PSORIASI	Sì	2	2.99%
	No	65	97.01%
DERMATITE ATOPICA	Sì	4	5.97%
	No	63	94.03%
ALOPECIA AREATA	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
TIROIDITE HASHIMOTO	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
STIPSI CRONICA	Sì	3	4.48%
	No	64	95.52%
ASMA ALLERGICO	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
IPOTIROIDISMO SUBCLINICO	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
ANEMIA MEDITERRANEA	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
IPOACUSIA NEUROSENSORIALE BILATERALE	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
AFTOSI CAVO ORALE	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
CELIACHIA	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
SCLERODERMIA LINEARE	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
ALLERGIE ALIMENTARI	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
FAM. PER LS	Sì	6	8.96%
	No	61	91.04%
FAM. TIROIDITE HASHIMOTO	Sì	4	5.97%
	No	63	94.03%

FAM. DIABETE MELLITO TIPO 1	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
FAM. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	Sì	1	1.49%
	No	66	98.51%
FAM. ARTRITE REUMATOIDE	Sì	3	4.48%
	No	64	95.52%

Tabella A1: Frequenze assolute e percentuali per le variabili dicotomiche.

Terapia	Modalità	Freq. Ass.	Freq. Perc.
CLOBETASOLO PROPIONATO 0.05%	In atto	0	0%
	Pregressa	1	1.49%
	Mai	66	98.51%
MOMETASONE FUROATO 0.05%	In atto	1	12.43%
	Pregressa	9	1.49%
	Mai	57	85.07%
MOMETASONE FUROATO 0.1%	In atto	2	11.94%
	Pregressa	8	2.99%
	Mai	57	85.07%
METILPREDNISOLONE ACEPONATO 0.1%	In atto	1	16.42%
	Pregressa	11	1.49%
	Mai	55	82.09%
TACROLIMUS TOPICO 0.1%	In atto	23	11.94%
	Pregressa	8	34.33%
	Mai	36	53.73%
TACROLIMUS TOPICO 0.03%	In atto	8	11.94%
	Pregressa	8	11.94%
	Mai	51	76.12%
PIMECROLIMUS TOPICO 1%	In atto	17	8.96%
	Pregressa	6	25.37%
	Mai	44	65.67%
VITAMINA E TOPICA	In atto	26	11.94%
	Pregressa	8	38.81%
	Mai	33	49.25%
RETINOIDI TOPICI	In atto	0	1.49%
	Pregressa	1	0%
	Mai	66	98.51%
TOPICI IDRATANTI, EMOLLIENTI, PASTE	In atto	51	8.96%
	Pregressa	6	76.12%
	Mai	10	14.93%

Tabella A2: Frequenze assolute e percentuali per le variabili qualitative che indicano i trattamenti alla quale sono sottoposti i pazienti.

Terapia	Modalità	Freq. Ass.	Freq. Perc.
CLOBETASOLO PROPIONATO 0.05%	Buona	0	-
	Parziale	1	100%
	Nulla	0	-
MOMETASONE FUROATO 0.05%	Buona	0	-
	Parziale	10	100%
	Nulla	0	-
MOMETASONE FUROATO 0.1% ⁸	Buona	7	87.5%
	Parziale	1	12.5%
	Nulla	0	-
METILPREDNISOLONE ACEPONATO 0.1%	Buona	1	8.33%
	Parziale	11	91.67%
	Nulla	0	-
GENTALYN BETA	Buona	1	100%
	Parziale	0	-
	Nulla	0	-
FLUTICASONE PROPIONATO	Buona	1	50%
	Parziale	1	50%
	Nulla	0	-
TACROLIMUS TOPICO 0.1%	Buona	17	54.84%
	Parziale	8	25.81%
	Nulla	6	19.35%
TACROLIMUS TOPICO 0.03%	Buona	6	37.5%
	Parziale	9	56.25%
	Nulla	1	6.25%
PIMECROLIMUS TOPICO 1%	Buona	15	65.22%
	Parziale	6	26.08%
	Nulla	2	8.70%
RETINOIDI TOPICI	Buona	1	100%
	Parziale	0	-
	Nulla	0	-

⁸ Per due soggetti non si ha a disposizione il follow-up in seguito alla terapia.

VITAMINA E TOPICA ⁹	Buona	22	66.67%
	Parziale	7	21.21%
	Nulla	4	12.12%
TOPICI IDRATANTI, EMOLLIENTI, PASTE	Buona	38	66.67%
	Parziale	16	28.07%
	Nulla	3	5.26%

Tabella A3: Frequenze assolute e percentuali¹⁰ per le variabili qualitative che indicano l'efficacia dei diversi trattamenti.

⁹ Per un paziente non si ha a disposizione l'esito della terapia.

¹⁰ L'universo di riferimento è composto dai soggetti sottoposti a quella determinata terapia.

	SESSO	PUBERTÀ	PALLORE	LESIONI	SCLEROSI
SESSO	-	0.11*	0.09	0.33*	0.64*
PUBERTÀ		-	0.27	0.33*	1*
PALLORE			-	0.07*	<0.001*
LESIONI				-	1*
SCLEROSI					-

Tabella A4: *p-value* del test χ^2 e del test esatto di Fisher (*) per valutare l'ipotesi di indipendenza tra variabili dicotomiche.

	RIAS. PICCOLE LABBRA ¹¹	ALTRE CAR. CLINICHE	PRURITO	BRUCIORE
SESSO	-	1*	<0.001	<0.01*
PUBERTÀ	1*	1*	0.94	0.76*
PALLORE	1*	0.42*	0.33	0.61
LESIONI	1*	0.12*	0.20*	0.66*
SCLEROSI	0.35*	1*	1*	0.33*
RIAS. PICCOLE LABBRA ¹²	-	0.42*	0.64*	0.64*
ALTRE CAR. CLINICHE		-	0.26*	1*
PRURITO			-	0.45
BRUCIORE				-

Tabella A5: *p-value* del test χ^2 e del test esatto di Fisher (*) per valutare l'ipotesi di indipendenza tra variabili dicotomiche.

¹¹ Si sono considerati solamente i soggetti di sesso femminile.

¹² Si sono considerati solamente i soggetti di sesso femminile.

	INTERVENTO PER FIMOSI ¹³	COMORBIDITÀ CUTANEE	COMORBIDITÀ SISTEMICHE	FAM. LS	FAM. PATOLOGIE SISTEMICHE
SESSO	-	0.33*	0.16*	0.17*	0.19*
PUBERTÀ	0.04*	0.64*	0.48*	0.17*	1*
PALLORE	0.07*	0.66*	0.50*	0.37*	0.42*
LESIONI	0.09	1*	1*	1*	1*
SCLEROSI	0.07*	0.44	1*	0.09*	1*
RIAS. PICCOLE LABBRA ¹⁴	-	0.49*	0.14*	0.28*	1*
ALTRE CAR. CLINICHE	0.07*	0.01*	1*	0.50*	0.59*
PRURITO	1*	1*	0.71	0.43*	1*
BRUCIORE	0.09	0.04*	0.72*	1*	1*
INTERVENTO PER FIMOSI ¹⁵	-	0.09	1*	0.01*	0.26*
COMORBIDITÀ CUTANEE		-	1*	1*	1*
COMORBIDITÀ SISTEMICHE			-	0.58*	0.63*
FAM. LS				-	1*
FAM. PATOLOGIE SISTEMICHE					-

Tabella A6: *p-value* del test χ^2 e del test esatto di Fisher (*) per valutare l'ipotesi di indipendenza tra variabili dicotomiche.

¹³ Si sono considerati solamente i soggetti di sesso maschile.

¹⁴ Si sono considerati solamente i soggetti di sesso femminile.

¹⁵ Si sono considerati solamente i soggetti di sesso maschile.

	ETÀ	ETÀ ESORDIO SINTOMI	ETÀ PRIMA DIAGNOSI	DURATA PATOLOGIA	ETÀ PRIMA DIAGNOSI - ETÀ ESORDIO SINTOMI
SESSO	0.04	0.07	0.06	0.58*	0.15*
PUBERTÀ	0.56*	<0.001	<0.001	0.56*	0.30*
PALLORE	0.78*	0.73°	0.92	<0.01*	0.44*
LESIONI	0.87	0.44	0.86*	0.71*	0.33*
SCLEROSI	0.70	0.84	0.97	<0.001*	0.73*
RIAS. PICCOLE LABBRA ¹⁶	0.54	0.09	0.32	0.04*	0.57*
ALTRE CAR. CLINICHE	0.13	0.07	0.28	0.83*	0.25*
PRURITO	0.36	0.02	0.02	0.63*	0.11*
BRUCIORE	0.36	0.89	0.69	0.96*	0.84*
DOLORE	0.28*	0.10*	0.06*	0.58*	0.17*
INTERVENTO PER FIMOSI ¹⁷	0.44	0.46	0.68	0.38*	0.26*
COMORBIDITÀ CUTANEE	0.97	0.78	0.92	0.33*	0.29*
COMORBIDITÀ SISTEMICHE	0.02	0.55	0.64	0.10*	0.61*
FAM. LS	0.68	0.99*	0.72	0.46	0.48*
FAM. PATOLOGIE SISTEMICHE	0.43	0.76	0.74*	0.40*	0.26*

Tabella A7: *p-value* del *t*-test, del test di Welch (°) e del test di Man-Whitney (*) per valutare la presenza di associazione tra variabili dicotomiche e quantitative.

¹⁶ Si sono considerati solamente i soggetti di sesso femminile.

¹⁷ Si sono considerati solamente i soggetti di sesso maschile.

	TACR. 0.03%	TACR.1%	PIME. 1%	VIT. E	IDRAT., EMOL., PASTE
SESSO	1	0.30	0.35	0.68	0.51
PUBERTÀ	1	0.12	1	0.69	0.75
PALLORE	0.66	0.25	1	0.72	0.25*
LESIONI	0.45	1	1	0.54	1
SCLEROSI	0.45	1	0.14*	1	1
RIAS. PICCOLE LABBRA ¹⁸	0.58	0.49	1	0.38	1
ALTRE CAR. CLIN.	0.15	0.38	1	0.53	1
PRURITO	1*	0.30	0.40	1*	0.78*
BRUCIORE	0.12	0.23	0.03	0.24	<0.01*
INT. FIM. ¹⁹	0.4	1	-	0.5	1
COM. CUT.	0.64	0.5	1	0.54	0.39
COM. SIST.	1	1	1	1	1
FAM. LS	0.30	1	0.14*	0.54	1
FAM. SIST.	0.61	1	1	0.53	1

Tabella A8: *p-value* del test χ^2 (*) e del test esatto di Fisher per valutare l'ipotesi di indipendenza tra le variabili dicotomiche e gli esiti delle terapie (-se nessun paziente presenta quella determinata caratteristica o se nessun paziente viene sottoposto a quella determinata terapia).

¹⁸ Si sono considerati solamente i soggetti di sesso femminile.

¹⁹ Si sono considerati solamente i soggetti di sesso maschile.

	CORTICOSTEROIDI	INIBITORI CALCINEURINA	CORTICOSTEROIDI + INIBITORI CALCINEURINA	EFFICACIA COMPLESSIVA
SESSO	1	0.38	0.64	0.43*
PUBERTÀ	1	0.68	0.64	0.43*
PALLORE	0.22	1	1	0.34*
LESIONI	0.22	0.30	1	0.41
SCLEROSI	0.5	-	1	1
RIAS. PICCOLE LABBRA ²⁰	1	1	1	1
ALTRE CAR. CLIN.	0.1	0.30	1	1
PRURITO	1	1	1	0.55*
BRUCIORE	1	<0.01	1	0.01*
INT. FIM. ²¹	0.33	0.13	1	0.54
COM. CUT.	-	0.21	0.22	1
COM. SIST.	1	0.34	0.32	1
FAM. LS	1	0.52	0.22	0.41
FAM. SIST.	0.42	0.54	1	0.71

Tabella A9: *p-value* del test χ^2 (*) e del test esatto di Fisher per valutare l'ipotesi di indipendenza tra le variabili dicotomiche e gli esiti delle terapie (- se nessun paziente presenta quella determinata caratteristica o se nessun paziente viene sottoposto a quella determinata terapia).

²⁰ Si sono considerati solamente i soggetti di sesso femminile.

²¹ Si sono considerati solamente i soggetti di sesso maschile.

	ETÀ	ETÀ ESORDIO SINTOMI	ETÀ PRIMA DIAGNOSI	DURATA PATOLOGIA	ETÀ PRIMA DIAGNOSI - ETÀ ESORDIO SINTOMI
EFFICACIA COMPLESSIVA	0.30	0.60	0.45	0.04°	0.40°
CORTICOSTEROIDI	0.79°	1°	0.89°	0.63°	1°
INIBITORI DELLA CALCINEURINA	0.34	0.78	0.64	0.22°	0.46°
CORTICOSTEROIDI + INIBITORI DELLA CALCINEURINA	0.54	0.46	0.30	0.11°	0.27°
TACROLIMUS 0,1%	0.77	0.08	0.17	0.44°	0.08°
TACROLIMUS 0,03%	0.10	0.07*	0.10*	0.51°	0.16°
PIMECROLIMUS	0.90	0.76	0.86	0.01°	0.91°
VITAMINA E	0.81	0.64	0.34°	0.32°	0.79°
TOPICI IDRATANTI, EMOLLIENTI E PASTE	0.50	0.31°	0.35	0.07°	0.26°

Tabella A10: *p-value* del *t*-test, del test di Welch (*) e del test di Man-Whitney (°) per valutare la presenza di associazione tra le variabili dicotomiche e gli esiti delle terapie.

BIBLIOGRAFIA

- Caproni, M., Taviti, F., Manni, E., Flori, M.L., De Magnis, A., Romano, G.,
Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA)
relativo a: LICHEN SCLERO-ATROFICO/RL0060. Azienda USL Toscana
Centro.
(https://malattierare.toscana.it/static/media/uploads/PDTA/PDTA_INTEGRALI/pdta_lichen.pdf).
- Firth, D. (1993), Bias reduction of maximum likelihood estimates,
Biometrika, **80**, 27–38.
- Heinze, G., Ploner, M., Dunkler, D., Southworth, H., Jiricka, L. (2022),
Firth's Bias-Reduced Logistic Regression. Disponibile su CRAN
(<https://cran.r-project.org/web/packages/logistf/logistf.pdf>).
- Salvan, A., Sartori, N., Pace, L. (2020), *Modelli lineari generalizzati*.
Springer.
- Tosetto, S. (2021), *Caratteristiche cliniche e approccio terapeutico del*
Lichen Scleroatrofico in età pediatrica: un'esperienza clinica
multicentrica [Tesi di laurea magistrale a ciclo unico]. Padova:
Università degli studi di Padova, Dipartimento di Medicina –
DIMED. (<http://hdl.handle.net/20.500.12608/10484>).
- Ventura, L., Racugno, W. (2017), *Biostatistica. Casi di studio in R*. Egea.