

*Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze Chirurgiche

Ciclo XXVI

Settore Concorsuale di afferenza: 06 C1

Settore Scientifico disciplinare: MED-18

TITOLO TESI

**Valutazione preoperatoria del rischio chirurgico  
in pazienti onco-geriatrici  
(PREOP study)**

Presentata da: Dr Isacco Montroni

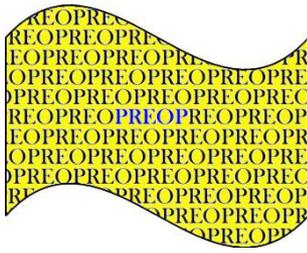
Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof Andrea Stella

Dr Giampaolo Ugolini

Esame finale anno 2014



## **PREOP**

### **PREOPERATIVE RISK ESTIMATION FOR ONCO-GERIATRIC PATIENTS**

Optimising pre-operative assessment for elderly cancer patients

---

### **VALUTAZIONE PREOPERATORIA DEL RISCHIO CHIRURGICO IN PAZIENTI ONCO-GERIATRICI**

Ottimizzazione della valutazione preoperatoria nei  
pazienti anziani affetti da neoplasia

a GIAMPA,  
MANA  
Zatto,  
giño  
...e il cardiologo

Siamo nani sulle spalle di un Gigante!

## INDICE

<b>CAPITOLO 1 – ANALISI DEMOGRAFICA</b>	<b>9</b>
1.1 The Ageing	9
1.2 Il paziente geriatrico	14
1.2.1 Età cronologica <i>versus</i> età fisiologica	14
1.2.2 Valutazione multidimensionale geriatrica	15
1.3 La fragilità come sindrome clinica: the frailty syndrome	18
1.3.1 Definizioni di fragilità	19
1.3.2 Dati di prevalenza	20
<b>CAPITOLO 2 – ONCOGERIATRIA</b>	<b>21</b>
2.1 Invecchiamento e cancro	21
2.1.1 Basi biologiche della relazione tra invecchiamento e cancro	24
2.2 Principi di trattamento nel paziente oncogeriatrico	26
2.2.1 Particolari considerazioni sulle opzioni terapeutiche in oncogeriatra	27
2.2.2 Obiettivi del trattamento	29
2.3 Approccio oncogeriatrico nel paziente oncologico	31
<b>CAPITOLO 3 – CHIRURGIA ONCOGERIATRICA</b>	<b>35</b>
3.1 Studi sulla chirurgia oncologica nel paziente anziano	35
3.1.1 Risultati in chirurgia oncologica maggiore	35
3.1.2 Risultati in chirurgia oncologica minore	39
3.2 Stima pre-operatoria del rischio chirurgico nel paziente oncogeriatrico	40
3.2.1 Approccio olistico multidisciplinare	40
3.2.2 Ulteriori metodi di valutazione	42
<b>CAPITOLO 4 – LO STUDIO PREOP</b>	<b>46</b>
4.1 Obiettivi ed Endpoints del PREOP study	46
4.2 MATERIALI E METODI	46
4.2.1 Comitati Etici Convolti	46
4.2.2 Criteri di inclusione e esclusione dello Studio	48
4.2.3 Study design	48
4.2.4 Dati analizzati	49
<i>Periodo pre-operatorio</i>	49
<i>Periodo post-operatorio</i>	55
<i>Definizione degli outcomes</i>	56
<i>Analisi statistica</i>	57
4.3 RISULTATI	58
4.3.1 Dati Demografici	58
4.3.2 Analisi degli Endpoint primari	60
<i>Complicanze a 30 giorni dall'intervento</i>	60
<i>Mortalità a 30 giorni dall'intervento</i>	64

<b>4.3.3 Analisi degli Endpoint secondari</b>	<b>65</b>
<i>Durata della degenza postoperatoria (Lenght of Stay –LOS)</i>	65
<i>Durata del soggiorno presso l'Unità di Terapia Intensiva</i>	66
<i>Numero di specialisti coinvolti</i>	66
<b>4.3.4 Risultati del sottogruppo di pazienti Unibo</b>	<b>67</b>
<i>Complicanze a 30 giorni</i>	74
<i>Durata estesa di degenza</i>	82
<i>Risultati a lunga distanza</i>	87
<b>4.4 DISCUSSIONE</b>	<b>94</b>
4.4.1 Functional recovery per i pazienti Unibo	98
<b>5. IMPLICAZIONI FUTURE: PDTA IN ONCOGERIATRIA</b>	<b>101</b>
<b>APPENDICE</b>	<b>109</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>124</b>

## INTRODUZIONE

Grazie al globale miglioramento delle cure e delle condizioni di vita, la popolazione mondiale sta sempre più invecchiando. Nei paesi sviluppati oltre la metà di tutti i casi di neoplasia già si verifica in pazienti con 70 anni o più, per questa ragione l'oncologia geriatrica sta rapidamente assumendo un ruolo sempre più rilevante nella pratica oncologica. Allo stesso tempo, tuttavia, i risultati del trattamento di pazienti anziani affetti da cancro sono tutt'altro che soddisfacenti e si possono frequentemente incontrare atteggiamenti completamente opposti nei confronti di questi pazienti variabili tra l'accanimento terapeutico e l'abbandono terapeutico.

La realtà è che alcuni pazienti anziani, che non presentano disabilità o comorbidità, possono essere sottoposti a trattamento standard radicale senza modifiche nei protocolli terapeutici (pazienti "fit"), mentre i pazienti "fragili" che presentano diverse comorbidità, e/o disabilità e/o una sindrome geriatrica sono candidati a trattamenti palliativi con lo scopo di migliorare la qualità di vita; ci sono poi anziani che non rientrano nelle prime due categorie, sono pazienti (vulnerabili o unfit) che possono tollerare solo alcuni trattamenti individualizzati o palliativi allo scopo sia di migliorare la sopravvivenza sia la qualità di vita. Per questi pazienti anziani la situazione è più complicata, in quanto pur avendo un buono stato generale prima del trattamento, le loro riserve fisiologiche possono essere molto ridotte con un equilibrio omeostatico molto precario che può esporli a rischi di peggioramento molto rapido durante i trattamenti oncologici. In particolare esistono già i mezzi per affrontare alcune domande critiche relative al paziente anziano: qual è l'aspettativa di vita del paziente in base alle sue condizioni di base? quale è il rischio di complicanze terapeutiche? Gli strumenti usati per rispondere a queste domande debbono però essere continuamente rinnovati con nuove informazioni relative all'invecchiamento, tenendo conto anche delle modificazioni sociali e demografiche in atto.

Non esistono al momento sistemi semplici di screening che permettano ai medici responsabili del trattamento di identificare questi pazienti con aumentato rischio postoperatorio. Identificare i pazienti a rischio è infatti il primo passo nel processo attraverso il quale è possibile prevenire in necessarie complicanze postoperatorie come delirio, eventi cardiovascolari e perdita della funzionalità complessiva con conseguente perdita di autonomia. Alcuni sistemi hanno dimostrato di essere promettenti a questo proposito. Il Preoperative

Assesment of Cancer in Elderly (PACE) ha dimostrato un'accurata predittività di morbidità postoperatoria a 30 giorni. Questo innovativo test di valutazione preoperatorio è composto da parti dei più noti sistemi di valutazione geriatrica complessiva quali: MMS- Mini Mental State, Indice di Satariano delle comorbidità modificato, ADL - Activities of Daily Living, IADL - Instrumental Activities of Daily Living, GDS - Geriatric Depression Scale, BFI - Brief Fatigue Inventory, ECOG Performance Status - PS, American Society Anaesthesiologists - ASA, Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and Morbidity - POSSUM, Portsmouth POSSUM Modification - P POSSUM.

I risultati dello studio PACE hanno evidenziato che IADL, PS e BFI sono associati ad un incremento del 50% del rischio relativo di complicanze postoperatorie. Le analisi multivariate hanno identificato la presenza di fatica moderata-severa, dipendenza all' IADL e anormale PS come le più importanti variabili indipendenti di predizione del rischio post-chirurgico e di una prolungata degenza postoperatoria.

Il Groeningen Frailty Index (GFI) e il Vulnerable Elders Survey (VES) sono stati sviluppati per questo stesso proposito. Il GFI è un questionario composto da 15 domande le cui risposte consentono di ottenere un punteggio di 0 o 1 per uno score totale compreso quindi tra 0 e 15. Il GFI è stato sviluppato dal Prof. di geriatria J. Slaets dell' ospedale universitario di Groening, Olanda. Il paziente con score superiore a 3 viene considerato "fragile". Anche se il GFI ha dimostrato di poter identificare con accuratezza la fragilità dei pazienti del sistema ospedaliero olandese 3,4 questo sistema deve ancora essere testato sulla popolazione internazionale. Il VES è anch'esso un semplice test per l'identificazione delle vulnerabilità del paziente anziano mediante 13 domande riguardanti lo stato di salute generale. Uno score maggiore o uguale a 3 identifica un anziano "fragile" con un rischio di 4.2 volte maggiore di mortalità e di declino funzionale a 2 anni. Questo score deve ancora essere testato in un gruppo specifico di pazienti chirurgici.

Purtroppo molti di questi test risultano dispendiosi in termini di tempo e di risorse e non possono essere eseguiti routinariamente nell'attività clinica quotidiana.

Esistono invece altri sistemi di misurazione delle performance fisiche che più rapidamente possono essere usati per pazienti geriatrici; tra questi i Timed up and go (TUG) test ha dimostrato una buona predittività degli eventi avversi. E' semplice da eseguire ed è costituito

dalla misurazione del tempo impiegato dal paziente per alzarsi dalla sedia, camminare in linea retta per tre metri e ritornare seduto al punto di partenza. Questo sistema deve ancora essere testato in pazienti candidati ad intervento chirurgico.

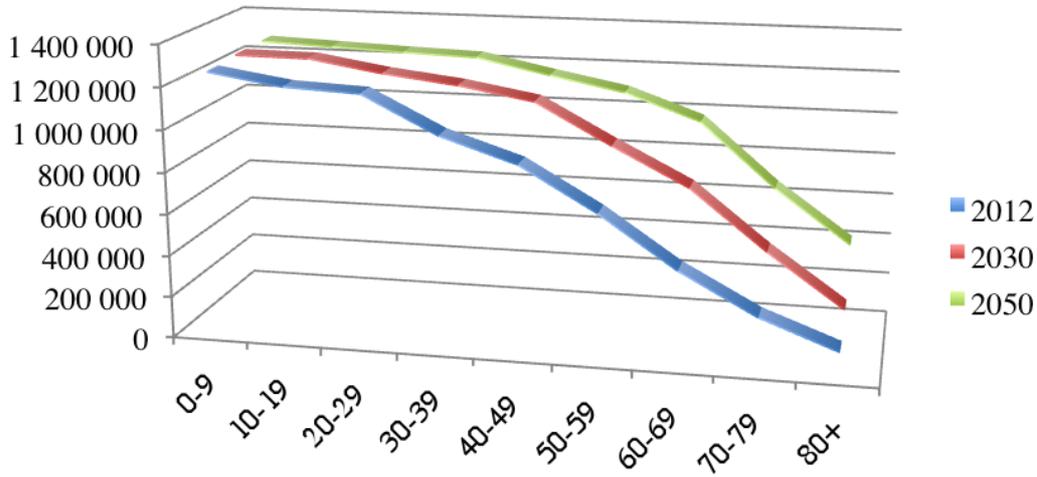
Il PRE-OP è uno studio multicentrico internazionale il cui scopo è quello di confrontare l'accuratezza nella previsione di mortalità e morbidità a 30 giorni dei diversi test predittivi "Groningen Frailty Index" (GFI); "Vulnerable Elders Survey" (VES-13); "timed up and go test" (TUG) con alcune componenti del Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE). Lo studio verrà effettuato sui pazienti con età maggiore di 70 anni che dovranno essere sottoposti a intervento chirurgico in anestesia generale per la presenza di una neoplasia solida.

## CAPITOLO 1 – ANALISI DEMOGRAFICA

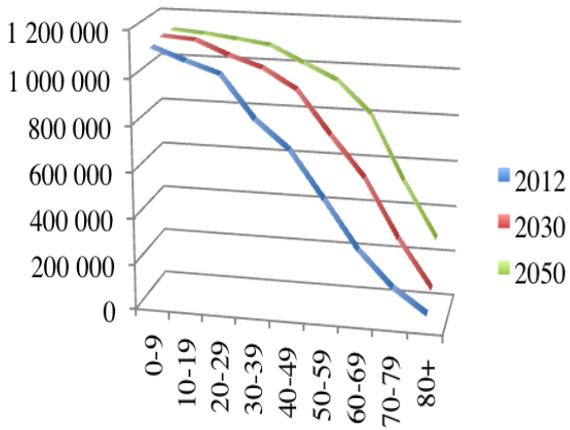
### *1.1 The Ageing*

I paesi del mondo occidentale stanno assistendo a una trasformazione demografica senza precedenti, la quale influenzerà marcatamente le future dinamiche socio-economiche, politiche e culturali. Nel 1950 la rappresentazione grafica della popolazione stratificata per età era quella di una piramide, ossia di una figura geometrica a base allargata, in rapporto all'elevato numero di soggetti appartenenti alla prima infanzia e ai giovani, con un vertice che progressivamente si assottigliava per il numero via via decrescente di soggetti nelle fasce d'età avanzate. Attualmente, dato l'incremento della prevalenza dei soggetti appartenenti a classi di età intermedie, la rappresentazione grafica è quella di un fuso. Nel futuro ci attendiamo l'espansione dei segmenti di popolazione anziana rispetto a quella infantile e giovane; ne deriva che la rappresentazione della situazione demografica tenderà ad acquisire la configurazione di una piramide rovesciata. Questa progressiva migrazione dell'età più rappresentata viene anche definita come il fenomeno dell'*age wave* (figura 1)

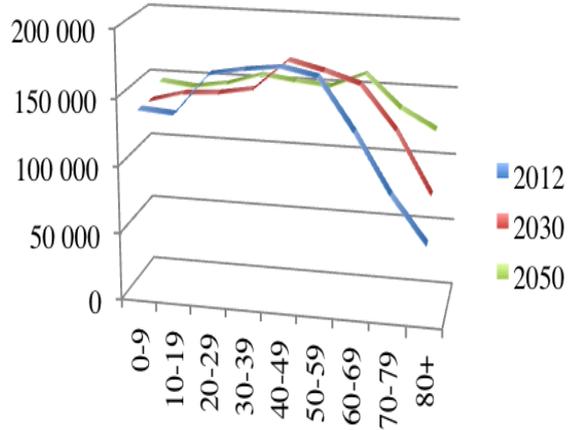
**A - World**

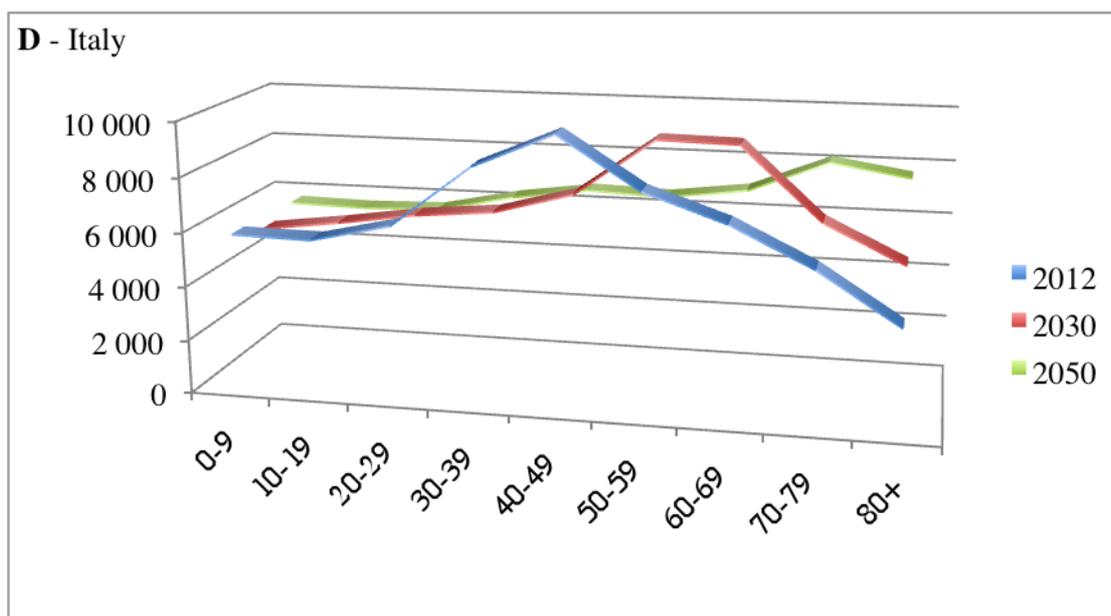


**B - LDC**



**C - MDC**

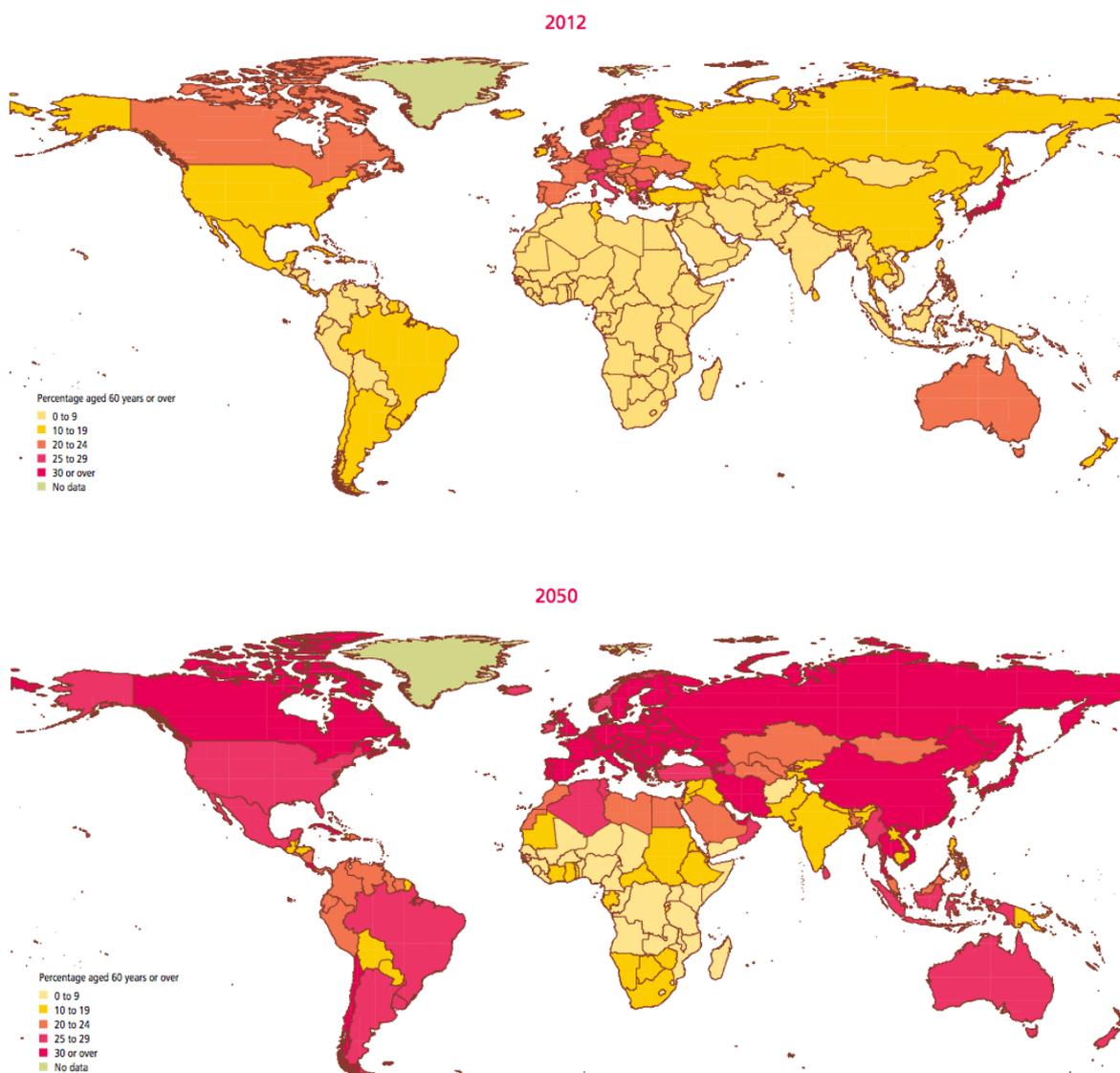




**Figura 1.** Distribuzione della popolazione (y, n. abitanti) per fasce di età (x, anni di età). La figura A rappresenta tale distribuzione considerando l'intera popolazione mondiale; la figura B prende in esame i paesi maggiormente sviluppati (MDC, *More Developed Countries*: Europa, Nord America, Australia, Giappone, Nuova Zelanda); la figura C rappresenta tale distribuzione considerando i paesi meno sviluppati (LDC, *Less Developed Countries*: Africa, Asia escluso il Giappone, America Latina); la figura D esamina la situazione specifica dell'Italia. Dati ricavati da United Nations, Department of Economic and Social Affairs, World Population Prospects: The 2010 Revision (2012), [www.unpopulation.org](http://www.unpopulation.org) (ultimo accesso 27 aprile 2013).

Il motivo di questa tendenza è attribuibile a due fenomeni fra loro contrapposti: da un lato il sensibile aumento dell'aspettativa di vita, dall'altro la significativa riduzione della natalità. L'aspettativa di vita, che agli esordi del secolo scorso era, nei paesi occidentali, di poco superiore ai 40 anni, nel volgere di soli 100 anni è quasi raddoppiata, raggiungendo nel 2010 la soglia degli 80 anni. I motivi che hanno determinato questo rapido incremento sono riconducibili in primis al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, in seconda istanza alla riduzione dei tassi di mortalità. Tale riduzione si è raggiunta anche in età senile grazie alla prevenzione delle malattie cardiovascolari e all'aumento delle diagnosi precoci delle più frequenti patologie neoplastiche maligne, le quali rappresentano, nei nostri paesi, le principali cause di morte in età adulta-anziana.

Diretta conseguenza di questi eventi è il drastico aumento del numero di persone anziane (aventi un'età pari o maggiore di 60 anni) nel mondo: da 10-17 milioni nel 1900 (meno dell'1% della popolazione totale), tale numero è giunto a 340 milioni nel 1992 (il 6,2% della popolazione), per arrivare nel 2012 a 810 milioni (11% della popolazione). Esso è destinato a superare i 2 miliardi (22% della popolazione globale) nel 2050, anno in cui per la prima volta nella storia dell'umanità la quota di persone anziane supererà la popolazione giovane (figura 2). Il fenomeno dell'invecchiamento colpisce direttamente e rapidamente anche la popolazione anziana; se attualmente infatti la categoria degli "*oldest old*", rappresentata dagli individui aventi un'età pari o maggiore di 80 anni, costituisce il 14% degli aventi più di 60 anni, si stima che nel 2050 questa classe arriverà a rappresentarne il 20%. Nel contesto internazionale l'Italia e la Germania, con una quota di abitanti aventi un'età pari o superiore ai 60 anni al 27% della popolazione totale, si configurano come i paesi più vecchi, secondi solo al Giappone, dove la sopracitata quota di abitanti raggiunge il 32%.



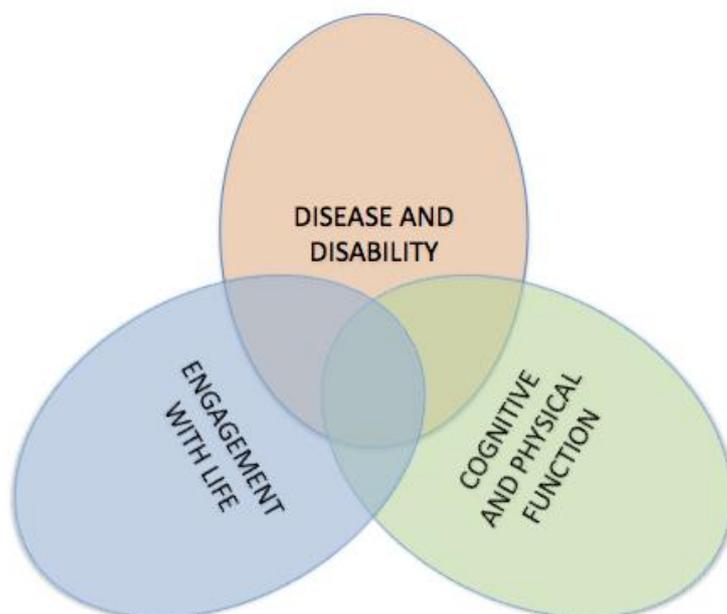
**Figura 2.** Distribuzione della percentuale di individui aventi un'età pari o maggiore di 60 anni nel mondo. La prima immagine rappresenta i dati del 2010; la seconda le percentuali stimate nel 2050. Si evince il progressivo viraggio verso il colore rosso (percentuale di individui aventi un'età pari o maggiore di 60 anni uguale o superiore al 30%). Immagine tratta da United Nations, Department of Economic and Social Affairs, World Population Prospects: The 2010 Revision (2012), <http://www.unpopulation.org> (ultimo accesso 27 aprile 2013).

## ***1.2 Il paziente geriatrico***

La comprensione della condizione dell'anziano e dei suoi bisogni specifici assume pertanto un ruolo di estrema rilevanza, al fine di consentire l'attuazione di strategie sanitarie, politiche e sociali per corrispondervi in maniera ottimale. Se l'aumento dell'aspettativa di vita consente oggi a molti soggetti di raggiungere l'età anziana in uno stato di discreto benessere e indipendenza, essa contemporaneamente sta determinando l'aumento esponenziale di una nuova categoria di malati, alla quale appartengono anziani particolarmente vulnerabili per la sincrona presenza di molteplici malattie croniche, fragilità e disabilità, aspetti che richiedono specifiche competenze professionali e una organizzazione assistenziale basata sulla multidisciplinarietà. È fondamentale perciò stabilire l'ordine gerarchico per importanza e per trattabilità delle patologie concomitanti ed individuare gli obiettivi di cura, i quali devono mirare soprattutto a garantire la migliore qualità di vita possibile.

### **1.2.1 Età cronologica *versus* età fisiologica**

È attualmente riconosciuto che il processo dell'invecchiamento non possa essere generalizzato e che esso risulti scarsamente rappresentato dall'età cronologica. La progressiva perdita di valore dell'età anagrafica nella definizione di anziano ha portato alla nascita del concetto di età fisiologica (Kowdley GC et al). Tale concetto comporta una visione ampia e multidimensionale dell'invecchiamento, all'interno del quale, oltre al parametro età, vengono considerate comorbidità, disabilità, riserve funzionali fisiche e cognitive, interazioni psicosociali e capacità di mantenere una vita di relazione attiva (figura 3) (Rowe JW et al).



**Figura 3.** Espressione grafica semplificata dei nuovi determinanti di invecchiamento. Immagine modificata da Rowe JW. et al., *Successful Aging*, *Gerontologist*, 1997.

### 1.2.2 Valutazione multidimensionale geriatrica

Per ottenere una valutazione complessiva dello stato di salute del paziente geriatrico non è sufficiente concentrarsi univocamente su un singolo aspetto (e.g. problema clinico, età...), ma occorre definire le multiple sfaccettature della condizione di anzianità. Da qui la necessità di un approccio multidimensionale al paziente geriatrico, che miri ad individuare e descrivere tutti gli aspetti del malato, compresi quelli psichici, funzionali, socio-ambientali, e che sia in grado di definirne il bisogno assistenziale globale. Nasce quindi un nuovo modello di medicina, focalizzato sul malato e non più sulla malattia, che prevede un approccio finalizzato non solo all'individuazione delle singole patologie del soggetto, ma anche delle sue limitazioni psico-fisiche e delle sue risorse, con una particolare attenzione all'ambiente di vita in cui il paziente è calato. Questo tipo di valutazione globale, attraverso l'utilizzo di scale e strumenti validati, consente di individuare un piano di intervento socio-sanitario coordinato e mirato al singolo individuo, plasmato sulla specifica condizione nel senso più ampio del termine.

Attualmente lo strumento più utilizzato per la valutazione globale del paziente geriatrico è il *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) (Williamson J) il quale si propone un approccio sistematico finalizzato alla valutazione di molteplici aspetti del paziente anziano, quali la funzionalità fisica, il livello di autonomia, la presenza di comorbidità, lo stato nutrizionale, la polifarmacoterapia, le funzionalità cognitive, ed infine il suo stato emozionale.

- Stato fisico

La valutazione dello stato fisico rappresenta il primo *step* di intervento; l'obiettivo è quello di individuare le malattie presenti, le sindromi geriatriche associate, la loro gravità ed il loro impatto sullo stato di salute del soggetto anziano.

- Stato cognitivo

La valutazione dello stato cognitivo e affettivo si rileva necessario per comprendere i disturbi e le patologie della cognitività e del tono dell'umore (rispettivamente demenza, deterioramento cognitivo generale, depressione), realtà di comune riscontro nella popolazione geriatrica e con conseguenze rilevanti sullo stato di salute dell'individuo.

- Stato funzionale

La valutazione delle capacità funzionali residue del paziente e l'identificazione dei fattori che le condizionano rappresenta l'elemento cruciale del CGA. Peculiarità dell'anziano è infatti lo stretto rapporto tra malattia, dipendenza e perdita dell'autonomia.

- Stato socio-economico e condizioni ambientali

La valutazione del fattore economico, del supporto sociale e delle condizioni ambientali in cui l'anziano vive risulta essere fondamentale al fine di ottenere misure indirette di stato funzionale e programmare interventi necessari a limitare la disabilità o a prevenirla.

- Altre aree della valutazione multidimensionale

Unitamente alle aree di indagine sopra elencate vengono spesso presi in considerazione altri parametri, fra questi, degni di nota sono: lo stato nutrizionale, la comorbidità, l'alterazione di

alcuni parametri di laboratorio, il numero di farmaci assunti e le possibili interazioni, la presenza di sindromi geriatriche.

Esiste oggi una vasta e solida letteratura che supporta l'utilizzo del CGA per la valutazione globale del paziente geriatrico; numerose meta-analisi hanno constatato l'impatto positivo sullo stato di salute dell'anziano derivante da un piano di intervento socio-sanitario coordinato e guidato dal CGA. Tale *assessment* si è dimostrato inoltre efficace nel prevenire le ospedalizzazioni, l'utilizzo di strutture di lunga degenza da parte di pazienti anziani e la comparsa di alcune delle sindromi geriatriche (Reuben DB, Stuck AE, Alessi CA, Balducci L).

I risultati forniti dall'utilizzo di tale strumento hanno inoltre consentito l'individuazione di macro categorie tassonomiche all'interno delle quali può essere inserito il singolo paziente anziano che si appropria per la prima volta a un qualsiasi percorso diagnostico terapeutico piuttosto che riabilitativo. Tale rivoluzionaria suddivisione permette l'identificazione di particolari profili, ognuno dei quali è caratterizzato da diversi potenziali riabilitativi, proprie aspettative di vita e caratteristiche capacità di tolleranza allo stress, che aiutano a meglio indirizzare il singolo paziente verso il piano di intervento socio-sanitario maggiormente adeguato alle sue condizioni (tabella 1) (Hamerman D). La nascita delle sopracitate entità tassonomiche ha posto basi solide per la sistematica valutazione del paziente anziano, decretando l'abbandono definitivo dell'età cronologica come unico parametro su cui focalizzare l'attenzione allorché si appropria il paziente geriatrico.

**Tabella 1.** Categorie tassonomiche dell'invecchiamento, da Hamerman et al., Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med*, 1999.

GRUPPO	CARATTERISTICHE
<i>Fit</i>	Assenza di dipendenza funzionale Comorbidità irrelevanti
<i>Vulnerabilità</i>	Presenza di dipendenza in uno o più aspetti della scala IADL Comorbidità stabili (e.g. angina stabile, insufficienza renale cronica, etc.)
<i>Fragilità</i>	Presenza di uno dei seguenti aspetti: a) Dipendenza in uno o più aspetti della scala ADL b) Tre o più comorbidità o una comorbidità scarsamente controllata c) Una o più sindromi geriatriche (Presenza di depressione, demenza, delirium *; cadute a terra †; scarsa cura di sé; impossibilità di assumere peso ‡; incontinenza §; osteoporosi   )

Abbreviazioni: IADL, *instrumental activity of daily living*; ADL, *activity of daily living*.

\* Manifestazioni severe e possibilmente confermate da neurologo o psichiatra.

† Almeno 3 volte / mese, specialmente in un ambiente conosciuto come la propria abitazione.

‡ *Body Mass Index* minore o uguale a 20.

§ Irreversibile e non attribuibile a patologie neoplastiche o trattamenti correlati alla patologia neoplastica (e.g. chirurgia o radioterapia).

|| Sintomi invalidanti con presenza di fratture patologiche.

### ***1.3 La fragilità come sindrome clinica: the frailty syndrome***

Particolare attenzione merita la classe tassonomica dell'anziano fragile la cui definizione risulta essere ancora oggi argomento di ampio dibattito. Con il termine fragilità si intende una condizione caratterizzata da una ridotta riserva funzionale globale (sistemi neurologico, muscolo-scheletrico, cardiovascolare e respiratorio) indotta dai cambiamenti legati al processo dell'invecchiamento, sommati ai danni conseguenti ad uno stile di vita inadeguato

(sedentarietà, fumo, abuso alcolico, *etc.*) e a malattie che hanno interessato l'individuo nel suo passato o nell'immediato. Tale sindrome clinica è da interpretare come un processo che esordisce molto tempo prima della sua manifestazione, con un ridursi progressivo delle riserve non solo funzionali, ma anche delle capacità psico-cognitive e che conduce l'individuo ad uno stato di labile equilibrio facilmente perturbabile (Xue QL).

La malattia, il disuso e l'invecchiamento sono i tre fattori che contribuiscono in maniera sinergica alla diminuzione delle riserve dell'individuo e che conducono a un livello sempre inferiore di stabilità; ciò comporta una decrescente capacità di interagire e rispondere agli stimoli stressanti dell'ambiente circostante i quali possono precipitare l'equilibrio precario in cui verte il soggetto. Questa sindrome clinica, sebbene decisamente eterogenea da un punto di vista clinico, è spesso caratterizzata da segni e sintomi quali la debolezza muscolare, la paura di cadere, la perdita di peso non intenzionale, la riduzione della massa muscolare, che sinergicamente instaurano un processo autoperpetuante il quale conduce all'ulteriore perdita di funzione. La fragilità non è tuttavia una condizione inesorabilmente destinata alla progressione verso la fase terminale; nella fase precoce infatti, identificata col termine di pre-fragilità, l'individuo può, se si interviene adeguatamente, rientrare in uno stato di maggiore stabilità; al contrario nelle fasi più avanzate, l'evoluzione diventa peggiorativa e risulta inefficace ogni tipo di intervento. Si evince pertanto l'importanza di trovare una definizione operativa, unanimemente riconosciuta, basata sull'utilizzo di una serie di parametri clinici di facile acquisizione, al fine di identificare precocemente le condizioni di estrema vulnerabilità ad eventi stressanti affinché vi sia adeguato margine per interventi mirati alla riacquisizione di una adeguata omeostasi da parte dell'individuo.

### **1.3.1 Definizioni di fragilità**

Attualmente esistono due definizioni di fragilità che possono essere considerate complementari per molti aspetti. La prima definizione identifica un fenotipo caratterizzato dalla presenza di tre o più criteri fra i seguenti (Fried LP et al): perdita di peso non intenzionale, mancata energia riportata dal paziente, perdita di forza, lenta velocità di cammino, limitata attività

fisica (tabella 2). Tali criteri si sono dimostrati validi ed efficaci nel predire eventi avversi quali cadute, disabilità, perdita di autonomia, ospedalizzazione e mortalità (Bandein-Roche K, Rodriguez-Manas)

**Tabella 2.** Fenotipo di Fragilità, da Fried LP. et al., *Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001.

CARATTERISTICHE DI FRAGILITÀ *
Perdita di peso non intenzionale ( <i>Shrinking</i> )
Mancata energia riportata dal paziente ( <i>Exhaustion</i> )
Perdita di forza ( <i>Weakness</i> )
Lenta velocità di cammino ( <i>Slowness</i> )
Limitata attività fisica ( <i>Low activity</i> )

\* Un punteggio pari o maggiore a 3 indica uno stato di fragilità. Un punteggio di 1 o 2 determina un profilo intermedio di pre-fragilità, con rischio aumentato di divenire fragile entro i 3-4 anni successivi.

La seconda definizione definisce la fragilità dalla presenza di almeno uno dei seguenti criteri: dipendenza in uno o più aspetti della scala *Activity of Daily Living*, presenza di tre o più comorbidità o una comorbidità scarsamente controllata, presenza di una o più sindromi geriatriche (tabella 1) (Balducci L, Hamerman D).

### 1.3.2 Dati di prevalenza

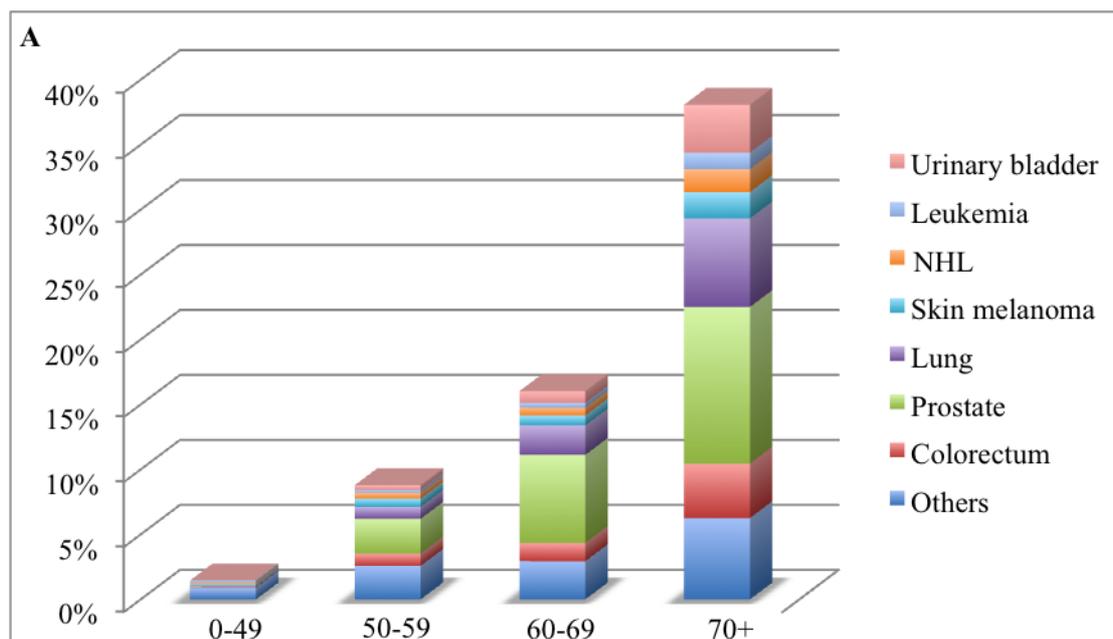
La fragilità è una condizione che interessa meno del 10% dei soggetti aventi un'età pari o maggiore di 65 anni; essa risulta essere molto più frequente nei grandi anziani, con una forte preponderanza nel sesso femminile. Vi sono inoltre differenze all'interno dei diversi paesi europei; si ha infatti una maggiore prevalenza di anziani fragili in Spagna e Italia, e minore in Svizzera e nei paesi scandinavi. Fondamentale è inoltre l'aggiustamento per scolarizzazione, il quale si è visto attenuare significativamente le differenze tra i paesi studiati. Infine è necessario

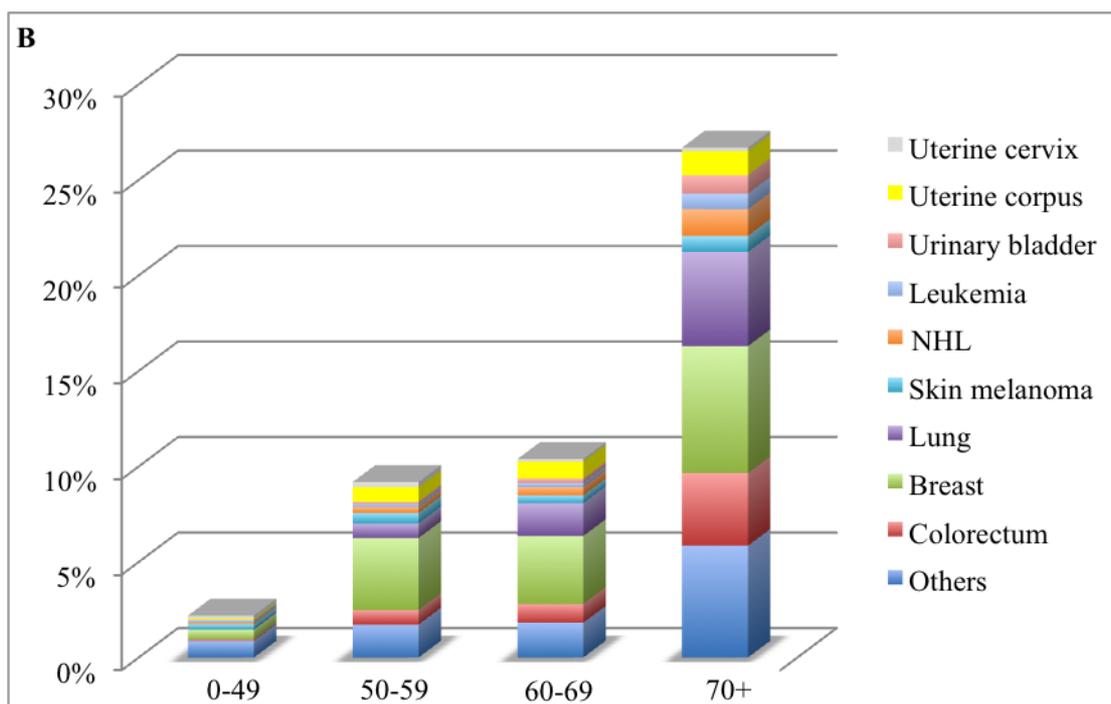
sottolineare l'associazione tra fragilità e caratteristiche socio-economiche sfavorevoli, quali bassa scolarità e povertà (Santos-Eggimann,B).

## CAPITOLO 2 – ONCOGERIATRIA

### 2.1 Invecchiamento e cancro

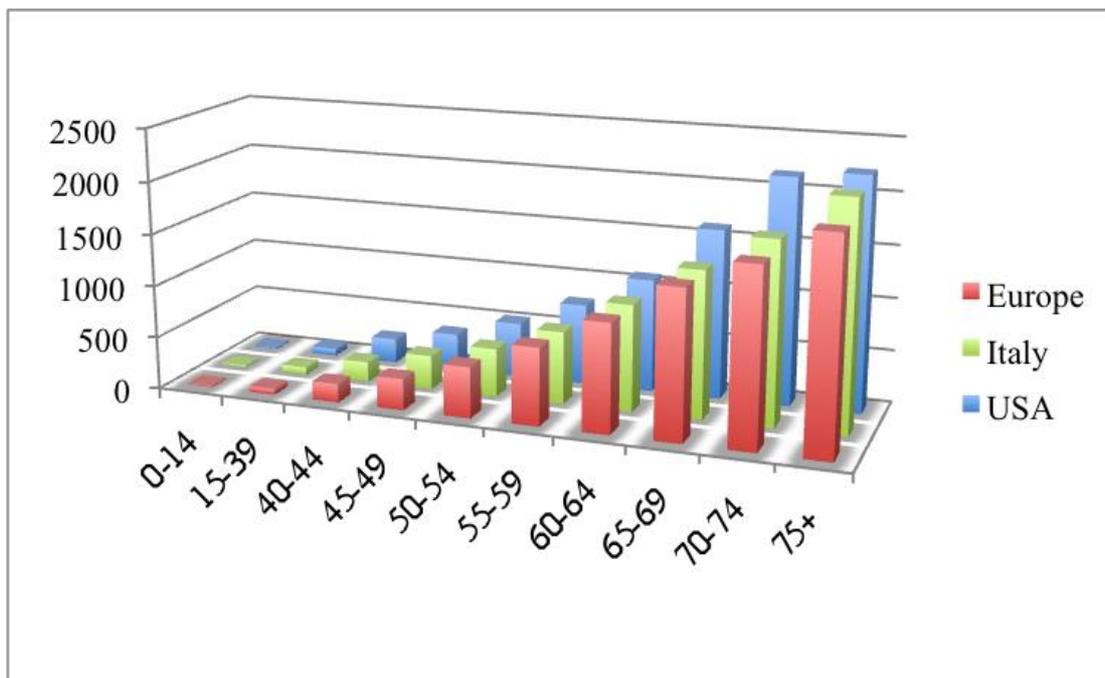
La maggiore problematica legata al fenomeno di espansione della popolazione anziana è rappresentata dal notevole incremento, con l'avanzare dell'età, del rischio di sviluppare una neoplasia maligna. Numerosi studi a carattere epidemiologico avvalorano la sopracitata tesi, riportando solidi dati che evidenziano l'aumento marcato di incidenza di neoplasie maligne nella fascia di età geriatrica{{ 169 Balducci, L. 2004;159 Balducci,L. 2005;157 Balducci,L. 2005;}}. La probabilità di sviluppare una neoplasia maligna, se si escludono i tumori cutanei maligni non melanomatosi, varia nell'uomo dall'1,46% (1 individuo su 69) nella fascia di età compresa dalla nascita ai 39 anni di vita, al 38,07% (1 individuo su 3) nella popolazione avente un'età pari o maggiore a 70 anni{{ 221 Siegel,R. 2013;}}. Un *trend* speculare è dimostrabile anche nel sesso femminile (figura 4A e 4B).





**Figura 4.** Probabilità (y, %) di sviluppare una neoplasia maligna (esclusi i tumori cutanei non melanomatosi) in differenti classi di età (x, anni), Stati Uniti d’America, 2007-2009. Il grafico A (sopra) mostra la variazione di probabilità nel sesso maschile; il grafico B (sotto) mostra tale variazione nel sesso femminile. Si noti il marcato incremento di probabilità nella fascia di età che comprende la popolazione geriatrica. Dati ricavati da da Siegel R et al., Cancer statistics, 2013, *A Cancer Journal for Clinicians*, 2013.

Ragionando in termini di incidenza, ossia di nuovi casi diagnosticati per anno, si può notare la medesima tendenza ad aumentare in relazione all’età dell’individuo: in entrambi i sessi essa varia infatti in maniera considerevole dalla tenera età (0-15 anni), dove l’incidenza europea annua stimata per 100.000 individui è pari a 15, all’età geriatrica ( $\geq 65$  anni), dove tale valore è pari a 1.999. Valori simili di incidenza annua per 100.000 individui si riscontrano negli Stati Uniti d’America e nella nostra realtà italiana (figura 5)

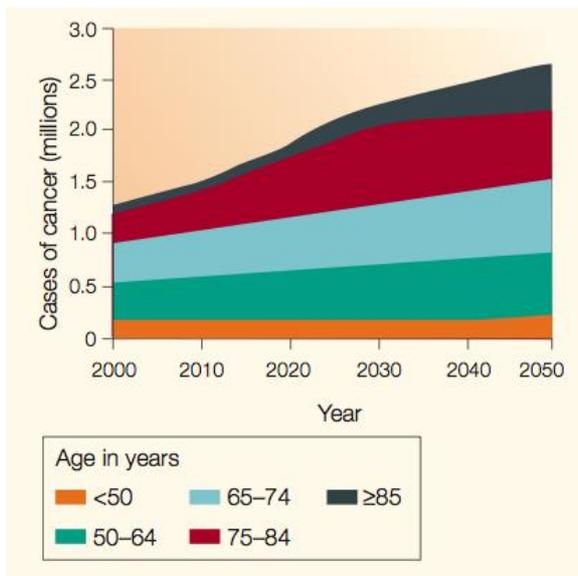


**Figura 5.** Incidenza (y, *rate* per 100.000) di neoplasie maligne (esclusi i tumori cutanei non melanomatosi) in differenti classi di età (x, anni) in Europa, Italia e Stati Uniti d’America, 2008. Il grafico mostra l’incidenza in entrambi i sessi. Si noti il marcato incremento di incidenza che accompagna l’aumentare dell’età. Dati ricavati da GLOBOCAN 2008 (IARC), <http://globocan.iarc.fr/> (ultimo accesso 5 maggio 2013).

Infine, in termini di prevalenza, si può affermare che attualmente nei paesi occidentalizzati circa il 50-60% delle neoplasie maligne è appannaggio della fascia di individui aventi un’età pari o maggiore ai 65 anni.

Dall’analisi di questi dati, se si assume idealmente che le correnti incidenze età-specifiche delle principali patologie neoplastiche maligne rimangano pressochè simili negli anni a venire, si può immaginare il futuro incremento drammatico di tumori maligni dovuto al fenomeno epocale dell’invecchiamento globale. Numerosi studi hanno evidenziato la dimensione del problema fornendo stime di incidenze e prevalenze future: nella fascia di età maggiore ai 65 anni l’Italia passerà da una incidenza di malattie neoplastiche maligne (esclusi i tumori maligni cutanei non melanomatosi) pari a 229.156 nuovi casi / anno registrata nel 2008, a una di 300.586 stimata nel 2030. Dati riguardanti la prevalenza futura stimata affermano che nel 2030 oltre il 70% di tutte le neoplasie maligne saranno appannaggio della fascia di

popolazione avente un'età pari o maggiore ai 65 anni. Simili *trend* sono osservabili negli Stati Uniti d'America dove il numero di pazienti affetti da malattia neoplastica maligna si stima varierà da circa 1,3 milioni di individui riscontrato nel 2000 a 2,6 milioni previsto nel 2050, con la fascia di popolazione anziana largamente responsabile di questo incremento radicale (figura 6) (Balducci L).



**Figura 6.** Incremento previsto di casi di malattia neoplastica maligna negli Stati Uniti d'America dal 2000 al 2050. Si noti l'espansione di casi nelle fasce di popolazione geriatrica. Immagine tratta da Balducci L et al., Cancer and ageing: a nexus at several levels, *Nature Reviews Cancer*, 2005.

Numerosi autori hanno sottolineato l'importanza di questo evento demografico, considerato di rilevanza tale da meritare la nascita di un capitolo autonomo della medicina, il cui nome, oncogeriatría, nasce dalla fusione di due discipline mediche già esistenti, la geriatría e l'oncologia. L'introduzione nel mondo medico e nella letteratura scientifica di questo termine è finalizzata sia a risaltare le peculiarità della gestione oncologica nel paziente anziano, i cui principi diagnostici e terapeutici devono essere rivalutati e riponderati globalmente in base ai molteplici aspetti del malato geriatrico, sia a richiamare l'attenzione dei sistemi sanitari sul futuro *burden* della malattia neoplastica nella fascia di popolazione anziana.

### 2.1.1 Basi biologiche della relazione tra invecchiamento e cancro

Numerose teorie riguardanti meccanismi biologici supportano i dati epidemiologici che

rendono inequivocabile la relazione tra il processo di invecchiamento e l'incidenza di malattie neoplastiche maligne (Beghe C, Balducci L, Kowdley GC); tra le più accreditate si ritrovano le seguenti:

- Inefficace risposta allo stress nell'anziano (*impaired repair*).

La funzione delle cellule varia profondamente con l'avanzare dell'età; tra i principali cambiamenti il decremento dell'abilità delle cellule di rispondere a stimoli proliferativi e a *stressors* risulta essere l'aspetto meglio documentato. Nell'individuo giovane la risposta ottimale a questa tipologia di stimoli preserva l'omeostasi e la salute, al contrario nel paziente anziano la risposta inadeguata può spiegare in parte molti dei cambiamenti relati al processo dell'invecchiamento (e.g. sarcopenia, immunosenescenza, perdita di elasticità *etc.*) e l'aumento delle patologie associate, tra cui le malattie neoplastiche.

- Effetto procarcinogenico della senescenza nell'anziano.

Le cellule frequentemente subiscono danni sia da agenti interni sia da quelli esterni. Al fine di preservare la funzione e l'omeostasi, tali danni, se lievi vengono riparati da fini meccanismi cellulari, se gravi innescano complesse cascate di segnali che conducono a morte cellulare. Un'ulteriore possibile risposta cellulare a determinati danni è rappresentata dall'attivazione di geni oncogenetici e/o dalla soppressione di geni oncosoppressori che innescano tipicamente un processo denominato senescenza cellulare, stato in cui la cellula cessa la sua proliferazione ma resta al contempo metabolicamente attiva. Nel paziente anziano la cellula senescente può promuovere la carcinogenesi stimolando il fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP – *Senescence Associated Secretory Phenotype*) dove gli alti livelli di citochine e chemochine innescano una importante risposta infiammatoria che può favorire la proliferazione, la migrazione e l'invasione di cellule premaligne.

- Ridotta funzione immunitaria nell'anziano (*immunosenescence*).

Il sistema immunitario gioca un ruolo chiave nella prevenzione dello sviluppo e della progressione della malattia neoplastica. Il concetto di immunosorveglianza sottolinea l'importanza del sistema immunitario nel riconoscimento precoce di antigeni neoplastici caratteristici e nell'ostacolo alla progressione del processo carcinogenetico. Nel paziente

anziano, caratterizzato da un sistema immunitario non efficiente, tali meccanismi non sono preservati e risulta perciò facilitato il processo di trasformazione e progressione neoplastica.

## ***2.2 Principi di trattamento nel paziente oncogeriatrico***

Nonostante la quota preponderante di malattie neoplastiche maligne sia concentrata nell'individuo anziano, a tutt'oggi scarseggiano solidi dati che si focalizzino sull'approccio migliore e sulla tipologia di trattamento più idonea da utilizzare nel paziente oncogeriatrico. Le principali cause di questa non approfondita conoscenza sono da ricercare nella storica scarsa rappresentazione di questa classe di malati nei vari studi clinici prospettici, e nel cosiddetto fenomeno dell'*ageism*, concetto che esprime la tendenza marcata a considerare impropriamente il paziente oncogeriatrico non candidabile al migliore trattamento oncologico possibile unicamente sulla base della sua età cronologica (Hutchins LF). A tal proposito, in un recente studio, si è dimostrato che persiste ancora oggi nell'ambito delle cure primarie l'inclinazione, una volta effettuata la diagnosi di malignità in un paziente geriatrico, a non riferire l'individuo anziano a specialisti oncologi (Delva F). Il fenomeno dell'*ageism* pervade inoltre anche il mondo specialistico dove si sono osservate, in una indagine focalizzata su pazienti affetti da patologia neoplastica maligna al seno, notevoli differenze sulla scelta dell'iter terapeutico in base esclusivamente al parametro età cronologica (Protiere C).

Esiste oramai una solida letteratura che dimostra come, per la vasta maggioranza dei tumori solidi, l'età cronologica non rappresenti un fattore prognostico negativo indipendente per la variabile sopravvivenza tumore-specifica; tale evidenza è valida infatti per le più frequenti patologie neoplastiche maligne quali il carcinoma colo-rettale (Chiappa A), gastrico (Pisanu, A), esofageo (Ruol A), epatico (Huang J; Kulik U), pancreatico (Sebastiano P) e mammario (Kaur P). Risulta evidente perciò la necessità di sensibilizzare sia pazienti e loro familiari sia personale medico, al fine di ridurre ad un numero sempre più esiguo i casi di *undertreatment* nel paziente oncologico anziano, limitandolo, laddove necessario, a quella sopracitata categoria di anziani fragili il cui rischio intrinseco al

trattamento superi il beneficio o impatti drasticamente in termini di qualità di vita.

### 2.2.1 Particolari considerazioni sulle opzioni terapeutiche in oncogeriatra

- Ruolo della chemioterapia

Il fenomeno dell'invecchiamento può associarsi a variazioni, sia di ordine farmacocinetico sia di ordine farmacodinamico, le quali possono estrinsecarsi in una incrementata suscettibilità ad eventi tossici legati all'utilizzo di sostanze chemioterapiche. In termini di farmacocinetica i principali cambiamenti si focalizzano schematicamente a livello renale, dove la riduzione progressiva della filtrazione glomerulare può modificare il *pattern* escretorio di numerose sostanze citotossiche (e.g. ciclofosfamide, ifosfamide, fludarabina), e a livello epatico, dove la riduzione del flusso ematico e la riduzione dell'attività degli enzimi microsomiali può alterare i processi di attivazione/eliminazione di agenti chemioterapici. Nel paziente oncogeriatrico, caratterizzato da riduzioni delle riserve funzionali età-relate, risultano essere più comuni e più severe alcune delle complicanze legate al trattamento chemioterapico quali ad esempio la mielosoppressione, la mucosite, la neurite periferica e la cardiotoxicità{{ 169 Balducci, L. 2004;}}. Nonostante queste affermazioni il trattamento chemioterapico, se ponderato e razionalizzato in base al singolo individuo anziano (Lichtman SM, Lichtman SM), può essere di grande beneficio in molteplici situazioni: aumento del periodo di remissione in alcune tipologie di cancro (e.g. linfoma di Hodgkin, mieloma multiplo, stadi avanzati di neoplasie ovariche e carcinoma polmonare a piccole cellule), palliazioni efficaci di patologie neoplastiche avanzate (e.g. neoplasie mammarie, colo-rettali, vescicali), riduzione della mortalità cancro-relata con trattamento adiuvante (e.g. carcinoma del colon-retto), preservazione in termini di funzionalità e anatomia d'organo in neoplasie localmente avanzate (e.g. neoplasie esofagee, laringee, vescicali).

- Ruolo della radioterapia

Le innovazioni tecnologiche applicate alla radioterapia (e.g. brachiterapia, *intensity modulated radio therapy*, *target volume imaging reconstruction*, radioterapia stereotassica) hanno portato nei recenti anni ad un netto e marcato miglioramento degli effetti avversi acuti e tardivi

correlati al trattamento radioterapico e a una implementazione dell'utilizzo di queste tecniche nella pratica clinica. Questi progressi sono stati riscontrati in ogni tipologia di sito trattato e per ogni fascia di età, prevalentemente per le categorie estreme composte da pazienti pediatrici e geriatrici. L'identificazione di volumi *target* e l'irraggiamento dinamico, frazionato e selettivo dei bersagli ha permesso di ridurre notevolmente le complicanze che in anni passati avevano contribuito a rendere meno accessibile tale terapia alla popolazione oncogeriatrica, nella quale l'incidenza di mucositi era particolarmente severa. Nel paziente anziano, la nausea indotta da radioterapia o da combinazioni di trattamenti radio e chemioterapici è stata dimostrata essere meno frequente ma maggiormente gravata da complicanze come disturbi elettrolitici e disidratazione. Ulteriore problematica legata al trattamento radioterapico nel paziente geriatrico risulta essere la maggiore occorrenza di stanchezza, dolore e sintomi depressivi. Nonostante tali affermazioni, il trattamento radioterapico, se ottimizzato e razionalizzato in base al singolo individuo anziano, può apportare benefici comparabili a quelli ottenibili nella fascia di popolazione adulta nella vasta maggioranza dei tumori solidi sottoponibili a radioterapia (Horiot JC)

- Ruolo della chirurgia

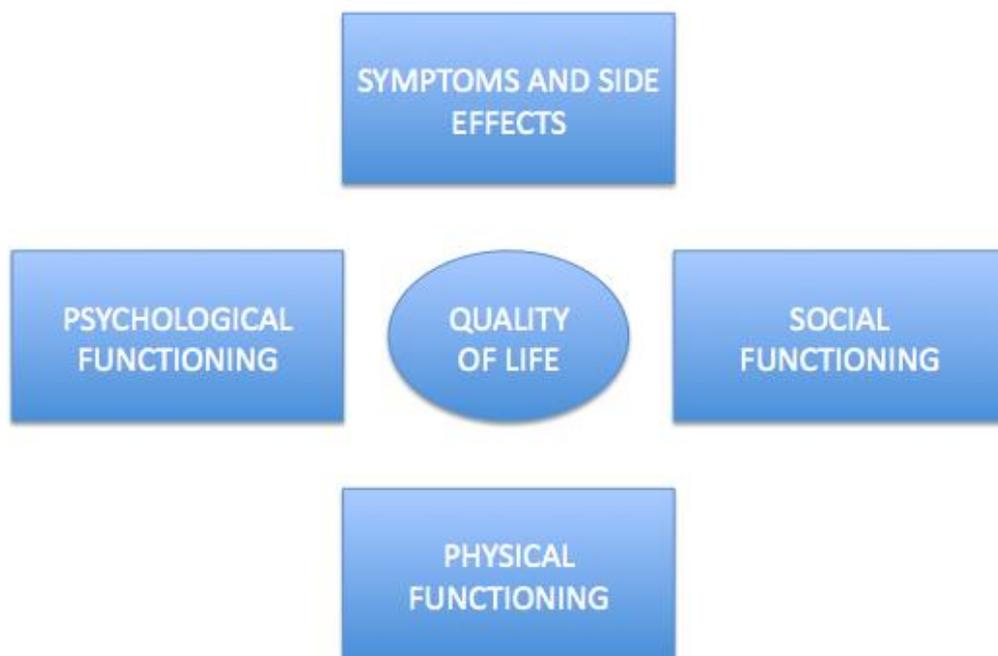
La chirurgia rimane a tutt'oggi il *gold standard* in termini di trattamento curativo per numerose neoplasie maligne solide in stadio localizzato; essa inoltre rappresenta un efficace metodo di palliazione a cui ricorrere in stadi avanzati. Modifiche nella fisiologia, declino delle riserve funzionali, ridotta abilità nel rispondere adeguatamente a *stressors*, e alta prevalenza di comorbidità associate al fenomeno dell'invecchiamento possono impattare negativamente sui maggiori *outcomes* chirurgici postoperatori come mortalità a 30 giorni, morbidità, tipologia di complicanze e lunghezza della degenza (Ramesh HS). Tuttavia, nonostante queste affermazioni, è importante sottolineare come l'età avanzata sia comparabile, in termini di impatto su risultati post-chirurgici a breve termine, ad altri parametri preoperatori, quali la ridotta capacità funzionale, l'utilizzo di trasfusioni ematiche prima dell'intervento, e l'intercorrente abitudine al fumo di tabacco (Al-Refaie WB). Inoltre, i benefici tratti dalla popolazione anziana dalle novità in campo di *management* anestesiologicalo perioperatorio e dall'introduzione di tecniche chirurgiche mini invasive, hanno nei recenti anni apportato

numerose modifiche nel mondo chirurgico, consentendo di ampliare indicazioni al trattamento invasivo in varie situazioni (Audisio RA). Nonostante tali aspetti, un recente studio *population-based* ha sottolineato come il fenomeno dell'*ageism* e la tendenza a considerare un trattamento subottimale sia presente anche in campo chirurgico, dimostrando come la probabilità di ricevere procedure chirurgiche a seguito della diagnosi di malignità diminuisca notevolmente per la fascia di popolazione con un'età pari o maggiore ai 70 anni (O'Connell JB). Concludendo, risulta evidente la sopracitata necessità di ricorrere ad una valutazione individualizzata e multidisciplinare del rischio anche allorché si consideri l'approccio chirurgico nel trattamento del paziente oncogeriatrico.

### **2.2.2 Obiettivi del trattamento**

La decisione di intraprendere un determinato iter terapeutico in un paziente oncologico è guidato schematicamente da due obiettivi, i quali rappresentano il fondamento di ogni approccio medico: da un lato curare, ove possibile, la patologia di base o migliorarne l'*outcome*, dall'altro bilanciare positivamente il rapporto tra rischio e beneficio legato indissolubilmente ad ogni tipologia di trattamento. Se la cura della patologia di base è il cardine di tutto l'approccio terapeutico nel paziente giovane e adulto, essa deve essere sottoposta ad una riconsiderazione generale nel paziente oncogeriatrico, dove l'aspettativa di vita, la preservazione delle capacità funzionali e dell'autonomia, il mantenimento della qualità di vita assumono un ruolo di simile o maggiore rilievo (Balducci L, Repetto L). L'aumento dell'aspettativa di vita può non sempre rappresentare un obiettivo realistico nel trattamento della patologia neoplastica maligna nel paziente anziano; in questi casi l'approccio terapeutico deve essere guidato fortemente da considerazioni basate sulla qualità di vita del soggetto. Un esempio valido a supporto di questa teoria si può identificare nel *management* del carcinoma prostatico nel paziente anziano: quando diagnosticato in pazienti aventi un'età pari o maggiore a 70 anni, se ben differenziato e localizzato (stadi I e II), esso non ne riduce l'aspettativa di vita. Ne deriva che viene meno il razionale di un trattamento chirurgico o radioterapico il cui rischio associato andrebbe a superare i benefici intrinseci alla terapia proposta. Il concetto di qualità di vita deve

essere interpretato nei suoi molteplici aspetti, avendo cura dei principali suoi determinanti (figura 7) (Repetto L).



**Figura 7.** Espressione grafica semplificata dei principali determinanti della qualità di vita. È necessario considerare ognuno dei singoli determinanti ogniqualvolta si approcci il paziente oncogeriatrico. Immagine modificata da Repetto L. et al., Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2001.

Queste considerazioni non possono però essere generalizzate in maniera semplicistica a tutta la popolazione anziana in quanto, come sottolineato in precedenza, il fenomeno dell'invecchiamento è il risultato di interazioni genetiche e ambientali estremamente varie e complesse. Individui anziani in buona salute, con ottime capacità funzionali, mantenuta autonomia, e buone relazioni sociali non devono per nessuna ragione ricevere trattamenti subottimali o differenti da quelli *standard* utilizzati in soggetti giovani e, allo stesso modo, gli obiettivi del trattamento non devono divergere da quelli a cui si mira nel paziente giovane e adulto.

La vasta maggioranza della letteratura a disposizione riguardante la chirurgia oncogeriatrica si è focalizzata su *outcomes* a breve termine quali alterazioni cognitive, funzionali, complicanze e mortalità perioperatorie a 30/60 giorni dall'intervento chirurgico. Limitati studi hanno approfondito il concetto di ripresa funzionale (*functional recovery*) a lungo termine nel paziente oncogeriatrico, intesa come valutazione seriata nel tempo dei principali indicatori di funzionalità fisica, cognitiva e di autonomia (Lawrence VA 2004; Rietman JS 2004). Analogamente, una esigua quantità di dati è disponibile riguardo lo stato della qualità di vita a distanza dall'intervento (Amemiya T 2007; Mastracci TM 2006; Pasetto LM 2007). Per tale ragione, la comprensione dell'impatto del trattamento scelto sulle funzionalità fisiche, cognitive, sociali e sulla qualità di vita nel periodo post-operatorio rappresenta un obiettivo da perseguire di enorme rilevanza.

### ***2.3 Approccio oncogeriatrico nel paziente oncologico***

La combinazione di due specialità, oncologia e geriatria, porta ad un'accresciuta e meglio caratterizzata individuazione dei pazienti candidabili a trattamento chirurgico/chemioterapico e a una più razionale e obiettiva esclusione dei pazienti ad alto rischio di eventi avversi legati al trattamento antineoplastico. La costituzione di un *team* che prevede l'aggiunta di un medico geriatra allo *staff* di oncologi-chirurghi si è dimostrata essenziale nel migliorare i principali *outcomes* clinici dei pazienti anziani oncologici, migliorandone la gestione, l'assistenza e l'iter diagnostico terapeutico. È ritenuto che la valutazione del paziente anziano oncologico non possa seguire i classici schemi utilizzati per il paziente oncologico giovane-adulto. L'inquadramento clinico, terapeutico ed assistenziale del paziente anziano affetto da neoplasia richiede la valutazione di molti più elementi per stimare il reale stato di salute, individuare il piano di trattamento ottimale e personalizzare la sua assistenza.

Il *Comprehensive Geriatric Assessment*, ossia la valutazione multidimensionale geriatrica, è quindi il modello che soddisfa la necessità di misurazione dei molteplici e diversi domini

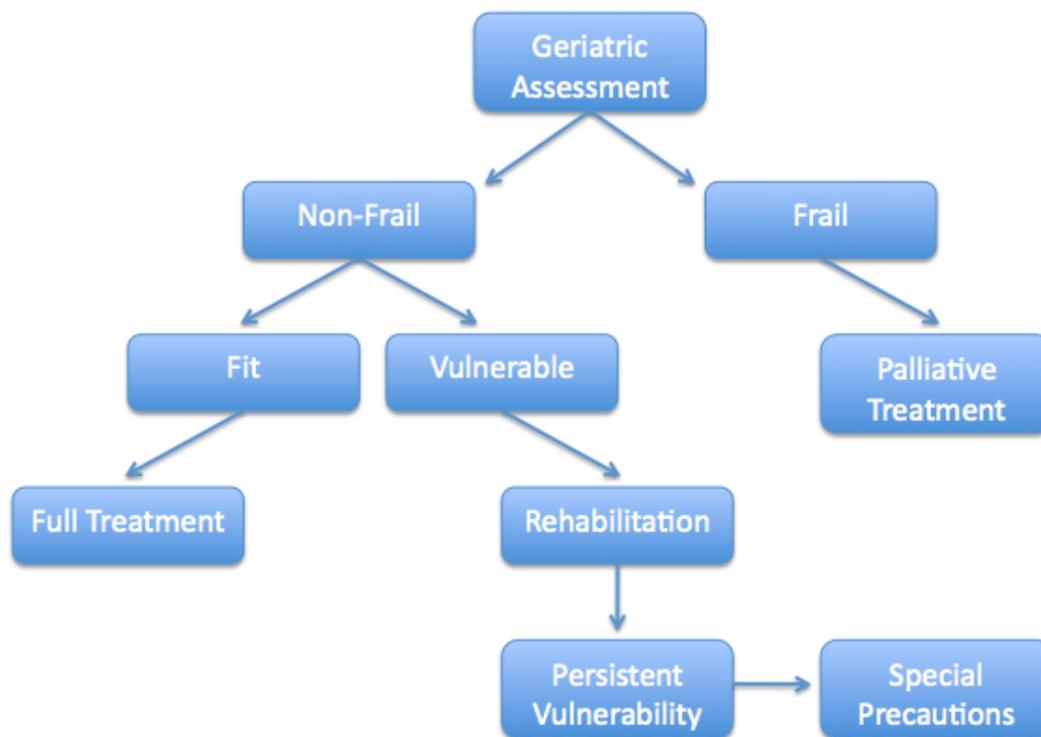
cruciali per lo stato di salute dell'anziano quali, ad esempio, la funzione fisica, le comorbidità, la terapia farmacologica, la nutrizione, lo stato psicologico, il supporto sociale, e la *performance* cognitiva. L'integrazione dei risultati ottenuti da questa valutazione olistica crea le basi per la formulazione di un piano di intervento mirato alle specifiche problematiche potenzialmente in grado di interferire con l'iter diagnostico-terapeutico e di aumentare il rischio di eventi clinici avversi. L'attuazione della valutazione multidimensionale geriatrica in un *setting* assistenziale differente da quello della geriatria non rappresenta una novità assoluta: esistono infatti studi precedenti condotti unendo l'esperienza della geriatria ad altre specialità medico-chirurgiche, i quali hanno dimostrato le migliorie apportate da queste condivisioni di conoscenze. Nei pazienti anziani ricoverati in ospedale per frattura di femore, passati studi hanno dimostrato come l'aggiunta di un medico geriatra allo *staff* traumatologico possa, non soltanto incrementare il numero di pazienti anziani eleggibili e condotti ad intervento chirurgico, ma anche ridurre la mortalità intra-ospedaliera, il numero di complicanze post-operatorie e i costi di degenza (Antonelli-Incalzi R 2008). Analogamente, un approccio geriatrico nella gestione dei pazienti anziani ammessi in Pronto Soccorso riesce a produrre una significativa riduzione dei costi di ospedalizzazione, mediante l'ottimizzazione delle spese legate alle terapie e alla diagnostica laboratoristica e strumentale (Naughton BJ 1994).

L'approccio multidimensionale nel paziente oncogeriatrico è di particolare importanza nell'identificazione, valutazione e *management* degli individui più vulnerabili, per i quali, una volta identificati, ci sarà la possibilità, attraverso una individualizzazione e personalizzazione del piano di intervento, di migliorarne lo stato di salute al fine di permettere un trattamento più aggressivo diversamente non proponibile.

Da quanto riportato nei paragrafi precedenti risulta evidente come il concetto guida del trattamento del paziente oncogeriatrico debba essere rappresentato dalla valutazione sistematica multidimensionale del singolo paziente{{ 224 Extermann,M. 2005;}}. Le potenzialità intrinseche alla suddivisione tassonomica dei pazienti geriatrici in tre categorie differenti per potenzialità riabilitative, proprie aspettative di vita e caratteristiche capacità di tolleranza allo *stress* (tabella 1), hanno portato numerosi clinici autorevoli a sottolineare

l'importanza di tale *assessment* multidimensionale e a richiamare la necessità di una sua introduzione *routinaria* nella pratica clinica (Stuck AE 2011). L'applicazione del *Comprehensive Geriatric Assessment*, come sottolineato dalle linee guida del *National Cancer Center Network* per il *management* del paziente oncogeriatrico (Balducci L 2000), risulta essere fondamentale nel guidare il successivo iter terapeutico (figura 8) e nel fornire un valido supporto alla valutazione di svariati ambiti:

- Stima delle riserve funzionali
- Stima della tolleranza alla chemioterapia e della tossicità relata
- Riconoscimento di eventuali comorbidità che possono interferire con il trattamento
- Individuazione di necessità socio-assistenziali
- Elaborazione di interventi terapeutici mirati
- Stima del rischio chirurgico e di *outcomes* post-operatori
- Stima dell'aspettativa di vita



**Figura 8.** Applicazione alla pratica clinica dell'*assessment* multidimensionale geriatrico: impatto sull'iter terapeutico del paziente anziano. Immagine tratta da Balducci L., *Geriatric*

La presa di coscienza da parte di chirurghi ed oncologi di questa nuova area specialistica emergente sta affermandosi in vari ambienti: l'*American Society of Surgical Oncology* ha progressivamente mostrato interesse circa tale argomento; nuove società internazionali, quali ad esempio la *Société Internationale Oncologie Gériatrique* (SIOG), sono state fondate con lo scopo di contribuire allo sviluppo di questa nuova disciplina e di promuoverne l'educazione, il *training* e la ricerca (International Society of Geriatric Oncology 2013).

## CAPITOLO 3 – CHIRURGIA ONCOGERIATRICA

### *3.1 Studi sulla chirurgia oncologica nel paziente anziano*

Una revisione della recente letteratura che si focalizzi principalmente sui risultati ottenuti dall'approccio chirurgico attuato con intento curativo nei principali tumori solidi, può essere di aiuto nel comprendere i benefici e rischi legati a questa tipologia di scelta terapeutica.

#### **3.1.1 Risultati in chirurgia oncologica maggiore**

- *Carcinoma polmonare*

Studi epidemiologici basati su dati provenienti sia da occidente che da oriente riportano il *trend* di incremento di incidenza della patologia neoplastica maligna polmonare e sottolineano il cambiamento del picco di incidenza a favore della popolazione anziana (età media alla diagnosi, 73 anni). L'affermarsi del cancro polmonare all'interno di questa fascia è testimoniata dal fatto che la prevalenza di questa neoplasia è pari al 50% negli individui con un'età maggiore ai 65 anni e al 30% nei pazienti oltre i 70 anni di età{{ 251 Liu,H.C. 2013;}}. Con l'espansione del fenomeno invecchiamento si è naturalmente ampliata la richiesta di interventi chirurgici invasivi il cui *target* è rappresentato dalla popolazione geriatrica; conseguentemente è nata l'esigenza di individuare evidenze circa i risultati della chirurgia oncologica nel paziente anziano e di selezionare le migliori opzioni terapeutiche per questa fascia emergente. Recenti studi retrospettivi hanno confermato in maniera unanime che, sebbene la popolazione anziana sia gravata da maggiori complicanze nel post-operatorio, la chirurgia resettiva di carcinomi non a piccole cellule non debba essere in alcun modo limitata in base al parametro età cronologica ma, laddove sia necessario, a seguito di una accurata valutazione preoperatoria individualizzata (Liu HC 2013; Audisio RA 2004). L'introduzione della chirurgia mini invasiva (*Video Assisted Thoracoscopic Surgery - VATS*) in chirurgia toracica ha contribuito notevolmente alla riduzione di controindicazioni agli interventi resettivi condotti in modalità *open*: anziani, soggetti fragili, pazienti enfisematosi sono le classi che maggiormente hanno

beneficiario di queste rivoluzionarie tecniche mini invasive. Le maggiori differenze in termini di mortalità tra pazienti giovani ed anziani si hanno nei primi mesi postumi all'atto chirurgico; questo dato sottolinea come una corretta prevenzione delle complicanze cardiorespiratorie possa contribuire positivamente al miglioramento degli *outcomes*. Infine, nel caso in cui si approccino soggetti particolarmente anziani, ad esempio oltre gli 80 anni di età, o individui fragili con funzionalità cardiorespiratoria compromessa, nuove tecniche quali la segmentectomia o la *wedge resection* possono rappresentare scelte ottimali visti i risultati che dimostrano come le sopravvivenze a lungo termine siano simili, nel soggetto avente un'età maggiore ai 75 anni, a quelle ottenute dopo l'esecuzione di lobectomie (Audisio RA 2007).

- *Carcinoma del colon-retto*

Il carcinoma del colon-retto è tra le più comuni neoplasie maligne diagnosticate nel paziente anziano, manifestandosi in oltre il 70% dei casi in pazienti aventi un'età pari o maggiore a 65 anni. Come per le precedentemente citate neoplasie, l'età rappresenta il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di tale patologia (picco di incidenza nella settima/ottava decade di vita). La resezione chirurgica della neoplasia primitiva rappresenta il trattamento chiave di questa neoplasia, ed è giustificata sia a scopo curativo sia a scopo palliativo al fine di evitare gravi complicanze quali la perforazione e il sanguinamento. È dimostrato come i pazienti anziani sottoposti a chirurgia colo-rettale siano gravati da maggiore morbilità e mortalità rispetto alla popolazione giovane; tale differenza è stata spiegata ampiamente dalla maggiore presenza, nel paziente anziano, di comorbilità, di stadi avanzati alla diagnosi e di presentazioni richiedenti trattamenti in emergenza (Hermans E 2010). Diretta conseguenza di queste evidenze sfavorevoli è il documentato minore ricorso nella fascia di popolazione geriatrica a procedure resettive sia effettuate con intento curativo sia a scopo palliativo. Tuttavia recenti studi dimostrano come l'età cronologica, come per altre patologie neoplastiche, non rappresenti un fattore prognostico negativo indipendente per la sopravvivenza a seguito di procedure chirurgiche resettive per carcinoma colo-rettale. In pazienti accuratamente selezionati mediante una individuale valutazione del rischio chirurgico globale, la mortalità a 30 giorni, la morbilità, e la sopravvivenza a 5 anni si sono dimostrate simili (Hermans E 2010; Vironen JH 2004). L'identificazione delle comorbilità, l'intensiva osservazione post-operatoria e il minore

ricorso a trattamenti in emergenza rappresentano i principali obiettivi da perseguire al fine di ottenere migliori risultati in termini di sopravvivenza e morbidità. La chirurgia laparoscopica applicata alla chirurgia oncologica del colon sembra poter apportare ulteriori benefici in soggetti caratterizzati da maggiori comorbidità: risultati ottenuti dal confronto di individui giovani e anziani operati con tecniche laparoscopiche in termini di complicanze post-operatorie, reinterventi, mortalità a 30 giorni, perdite ematiche intraoperatorie, tempi chirurgici si sono dimostrati non significativamente differenti (Roscio F 2011). Recentemente inoltre, al fine di ridurre la quota di interventi condotti in regime di emergenza, si è avanzata la proposta di applicare espansori metallici auto espandibili (*Self Expanding Metallic Stents – SEMS*) il cui razionale verte nel posticipare l'intervento di resezione in regime di elezione, diminuendo perciò morbidità e mortalità. Dal momento che oltre il 40% dei pazienti anziani affetti da neoplasia colo-rettale si presenta a tutt'oggi come emergenza chirurgica, si evince facilmente come l'utilizzo di espansori metallici al fine di procrastinare l'atto chirurgico appaia particolarmente promettente nella fascia di popolazione geriatrica (Audisi RA 2007). Tali evidenze incoraggiano e sostengono i chirurghi a proporre, in selezionati pazienti anziani affetti da carcinoma colo-rettale, i trattamenti *standard* ottimali utilizzati nei giovani-adulti.

- *Carcinoma gastrico*

Sebbene l'incidenza globale di carcinoma gastrico stia diminuendo, essa risulta in aumento nella fascia di popolazione anziana. La gastrectomia totale o la gastrectomia subtotale rappresentano ad oggi il *gold standard* del trattamento di questa tipologia di neoplasia maligna (Pisanu A 2007). Nonostante in passato l'età fosse considerata un fattore prognostico negativo indipendente per la sopravvivenza dopo resezione gastrica, l'avvento di innovazioni in campo perioperatorio, anestesiologicalo e nelle tecniche chirurgiche ha dimostrato come l'età cronologica non impatti sulla sopravvivenza, la quale risulta essere influenzata esclusivamente da comorbidità e stadio della neoplasia. Ad oggi è appurato da numerosi studi come la chirurgia resettiva gastrica condotta con intento curativo possa essere effettuata in pazienti aventi un'età pari o maggiore a 75 anni, ottenendo risultati accettabili in termini di mortalità, sopravvivenza a breve/lungo termine e qualità di vita (Pisanu A 2007; Saif MW 2010). Previa selezione basata sulle comorbidità e l'*assessment* funzionale, ai pazienti anziani deve essere

proposto il trattamento *standard* previsto dalle linee guida correnti. In termini di qualità di vita la gastrectomia subtotale si è dimostrata ampiamente meglio tollerata rispetto alla resezione totale dello stomaco; conseguentemente, vista l'aspettativa di vita minore che caratterizza il paziente anziano, la letteratura è unanime nel favorire, qualora non vi siano controindicazioni, l'intervento di gastrectomia subtotale, i cui risultati riguardanti la sopravvivenza a 5 anni non differiscono significativamente da quelli ottenuti con l'intervento di gastrectomia totale. Dati che testimoniano la progressiva riduzione di mortalità a seguito di interventi resettivi per carcinoma gastrico supportano la decisione di non escludere individui anziani selezionati da trattamenti di gastroresezione (Audisio RA 2004).

- *Carcinoma epato-bilio-pancreatico*

Le neoplasie maligne primitive epato-bilio-pancreatiche detengono il picco di incidenza nella fascia di popolazione avente un'età compresa tra i 60 e gli 80 anni di vita (Siegel R 2013). Simili profili sono osservabili per le metastasi da carcinoma colo-rettale: essendo 72 anni l'età media alla diagnosi di carcinoma colo-rettale e dal momento che oltre il 70% di metastasi epatiche da cancro del colon sono metacrone, ne consegue che l'età media alla diagnosi sia oltre i 72 anni. La resezione chirurgica, qualora la neoplasia risulti resecabile e limitata, rappresenta l'unico intervento potenzialmente curativo per la vasta maggioranza di malignità epato-bilio-pancreatiche. Dato il veloce invecchiamento della popolazione, un numero sempre più ampio di individui anziani necessita di procedure chirurgiche resettive per le sopracitate neoplasie e, conseguentemente, numerosi dubbi e timori sono nati circa i risultati a breve e a lungo termine ottenibili in questa caratteristica fascia di età. Per quanto concerne la chirurgia resettiva epatica, disponiamo oggi di dati solidi che giustificano il medesimo trattamento a prescindere dall'età del soggetto: simili risultati in termini di mortalità a breve e a lungo termine, complicità post-operatorie, tempi operatori, perdite ematiche si sono ottenuti quando confrontati pazienti aventi un'età inferiore ai 70 anni ed individui aventi un'età maggiore. La funzionalità epatica si è dimostrata, come per i pazienti giovani, il principale predittore di rischio chirurgico; nuovamente l'età cronologica non è stata confermata essere un fattore prognostico negativo indipendente (Petrowsky H 2005). Analoghi risultati positivi si sono ottenuti dopo resezioni epatiche eseguite per metastasi epatiche da carcinoma colo-rettale,

dimostrando come i pazienti anziani beneficino allo stesso modo dei medesimi trattamenti indicati in passato solo negli individui giovani. Circa la chirurgia resettiva pancreatica, la vasta maggioranza degli studi, vista l'accettabile mortalità a 30 giorni ottenuta nei pazienti anziani e le non significative differenze in termini di *outcomes* a breve e lungo termine quando comparati con individui giovani, supporta l'esecuzione di interventi chirurgici in selezionati pazienti geriatrici. Infine, nonostante ad oggi sia scarsa la letteratura che si sia focalizzata sul confronto di risultati perioperatori ottenuti in giovani ed anziani a seguito di resezioni epato-biliari eseguite per colangiocarcinomi ilari, recenti evidenze dimostrano come, analogamente alla chirurgia oncologica epato-pancreatica, non siano presenti significative differenze tra pazienti giovani ed anziani in termini di sopravvivenza a lungo termine (Petrowsky H 2005; Sebastiano P 2009). Per concludere, non esiste alcun razionale che sostenga l'ipotesi di porre controindicazioni alla chirurgia, unica terapia potenzialmente curativa in malignità epato-bilio-pancreatiche isolate e resecabili, in base all'età cronologica del soggetto.

### 3.1.2 Risultati in chirurgia oncologica minore

- *Carcinoma della mammella*

Per la vasta maggioranza delle donne, l'avanzare dell'età rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma mammario. A supporto di questa affermazione solidi dati testimoniano l'aumento netto di incidenza e di prevalenza di questa patologia nelle donne anziane, dove si manifestano approssimativamente il 65% di tutti i carcinomi mammari (Yancik R 2001). La scarsità di *trials* focalizzati sulla popolazione anziana e la derivante limitata conoscenza degli effetti delle strategie utilizzate nelle pazienti giovani, ha spesso creato ambiguità e discordanze circa le migliori strategie terapeutiche da attuare in questa particolare fascia di età. Differenze nel trattamento in base all'età sono riportate da numerosi studi che sottolineano come le donne anziane siano, se confrontate con le pazienti giovani, meno soggette a ricevere trattamento chirurgico, trattamento chirurgico conservativo, dissezione ascellare, e trattamento radioterapico adiuvante dopo interventi conservativi (Hancke K 2010). Da una recente ricerca condotta su 5.235 pazienti, di cui 1.028 aventi un'età pari o maggiore ai 70 anni, affette da carcinoma mammario risulta evidente come, nelle donne

anziane, a prescindere dalla tipologia di intervento chirurgico scelto, sia la mortalità a 90 giorni sia quella a 30 giorni siano estremamente basse, rispettivamente dello 0,7% e dello 0,2% (Kaur P 2012). Questo dato contribuisce ad abbattere le credenze errate che associano alla maggiore età cronologica un corrispettivo maggiore rischio chirurgico e sottolinea come gli obiettivi del controllo locale debbano essere identici a prescindere dall'età cronologica della donna. Progressi nelle tecniche anestesiolgiche hanno inoltre consentito di effettuare diverse procedure, inclusa la mastectomia semplice, con tecniche di anestesia locale, la quale può essere di beneficio in donne con una *performance* preoperatoria particolarmente compromessa.

### ***3.2 Stima pre-operatoria del rischio chirurgico nel paziente oncogeriatrico***

Dal momento che la selezione accurata dei pazienti oncogeriatrici da candidare ad intervento chirurgico detiene un ruolo essenziale al fine di ottenere buoni risultati sia nel perioperatorio sia nel lungo termine, numerosi sforzi sono stati compiuti al fine di comprendere quali misure di valutazione utilizzare e quali strumenti possano aiutare a predire importanti *outcomes* chirurgici nel post-operatorio (Audisio RA 2005). L'individuazione di validi parametri che ben correlino con morbidità e mortalità post-operatoria appare essere fondamentale al fine di individuare i pazienti anziani che meglio possono beneficiare di procedure invasive e che meglio sono in grado di tollerare lo *stress* chirurgico. Inoltre, il tentativo di standardizzazione delle metodiche di *assessment* preoperatorio del rischio chirurgico, si auspica possa limitare ulteriormente il fenomeno dell'*undertreatment* che, come riassunto in precedenza, è ad oggi ancora presente.

#### **3.2.1 Approccio olistico multidisciplinare**

L'*assessment* multidimensionale è un approccio di valutazione peculiare del paziente geriatrico, che esplorando i vari ambiti (cognitivo-comportamentale, organico e socio-economico) è finalizzato a fornire una oggettivazione delle condizioni globali e a identificare

condizioni latenti o conclamate di *deficit* o di rischio nelle varie aree. Tale approccio è stato sviluppato, come spiegato nei paragrafi precedenti, per pianificare l'assistenza socio-sanitaria, integrando informazioni su aspetti quali la disabilità, le comorbidità, lo stato cognitivo, lo stato psicologico, il ruolo sociale, le condizioni economiche e dell'ambiente di riferimento, che possono condizionare lo stato di salute di un soggetto anziano. La sua metodologia è considerata un valido strumento della medicina geriatrica la quale lo ha elaborato e validato; esso inoltre sta acquisendo un crescente interesse in chirurgia oncogeriatrica in quanto caratterizzato da un potenziale valore prognostico in ambito chirurgico (Extermann M 2007).

La valutazione olistica del paziente anziano, attraverso i suoi strumenti, si è recentemente dimostrata in grado di predire complicanze post-operatorie e durata della degenza in numerosi *setting* chirurgici (Extermann M 2007; Fukuse T 2005; Kristjansson SR 2010; Kothari A 2011). Fra i molteplici domini, quelli che maggiormente si sono visti correlare con le complicanze post-operatorie, sono risultati essere la funzionalità fisica, il *performance status*, lo stato cognitivo, il tono dell'umore, e l'intensità della stanchezza. Quando comparati ad altri comuni strumenti di valutazione preoperatoria del rischio chirurgico, quali ad esempio l'*American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification system*, tale valutazione multidimensionale si è dimostrata superiore nel predire i principali *outcomes* post-operatori (Kristjansson, S.R. 2009).

La principale limitazione intrinseca alla valutazione geriatrica multidimensionale è rappresentata dal lungo tempo di somministrazione, il quale è stato stimato essere in media di 30-40 minuti. Di conseguenza, una versione abbreviata, momentaneamente in corso di valutazione, è stata recentemente sviluppata al fine di velocizzarne la somministrazione e rendere tale *assessment* maggiormente compatibile con la pratica clinica (Overcash, J.A. 2006).

**Tabella 3.** *Comprehensive Geriatric Assessment*, da Balducci L., *Geriatric Oncology, Crit Rev Oncol Hematol*, 2003.

PARAMETRI	ELEMENTI DI VALUTAZIONE
1) Stato funzionale fisico	ADL (Katz S 1976) IAD (Lawton MP 1969)
2) Comorbidità	Numero di comorbidità e indici di comorbidità
3) Stato funzionale cognitivo	MMSE (Folstein MF 1975)
4) Stato emozionale	GDS (Yesavage JA 1982)
5) Stato nutrizionale	MNA (Vellas B 1999) BMI, NRS (Reilly HM 1995)
6) Polifarmacoterapia	Numero di farmaci utilizzati, appropriatezza
7) Sindromi geriatriche	Presenza di depressione, demenza, delirium; cadute a terra; scarsa cura di sé; impossibilità di assumere peso; incontinenza; osteoporosi*

Abbreviazioni: ADL, *activity of daily living*; IADL, *instrumental activity of daily living*; MMSE, *mini mental state examination*; GDS, *geriatric depression scale*; BMI, *body mass index*; MNA, *mini nutritional assessment*; NRS, *nutritional risk screening*.

### 3.2.2 Ulteriori metodi di valutazione

- Scale POSSUM

Il *Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity* (POSSUM), il *Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity* (P-POSSUM) ed il *Colo Rectal Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity* (CR-POSSUM) sono sistemi di score fisiologici, predittivi del rischio di mortalità e morbilità postoperatorie a breve termine, che prendono in considerazione 12 parametri fisiologici e 6 variabili operatorie (Prytherch DR 1998; Copeland GP 2002; Tekkis PP 2004). I parametri fisiologici includono: età, frequenza cardiaca, funzione cardiaca, funzione respiratoria, *Glasgow Coma Scale* (GCS), pressione arteriosa sistolica, emoglobina, conta leucocitaria, azotemia, potassio, sodio, elettrocardiogramma. Le variabili operatorie comprendono: modalità dell'intervento

(elezione/emergenza), gravità dell'intervento, perdita ematica, stadio del tumore, procedure multiple, versamento peritoneale. Ad ogni parametro corrispondono tre o quattro differenti gradi di severità con un punteggio variabile da 1 a 8; sulla base del punteggio ottenuto è possibile distinguere gruppi di rischio. I sistemi POSSUM si sono dimostrati utili nella valutazione della mortalità post-operatoria in alcuni *setting* chirurgici, tuttavia appare evidente, soprattutto nel paziente anziano, che valutazioni limitate esclusivamente alla mortalità non siano sufficienti per valutare il rapporto rischio beneficio di un trattamento chirurgico. Inoltre, l'inclusione di variabili ottenibili esclusivamente nel periodo operatorio/post-operatorio compromette in larga parte la funzione di *assessment* del rischio chirurgico nel periodo che precede il trattamento chirurgico (Ugolini, G. 2009).

- Classificazione ASA

La classificazione dell' *American Society of Anesthesiologists* (ASA), accettata internazionalmente, permette una categorizzazione dei pazienti in funzione della presenza o meno di alterazioni organiche o funzionali dell'organismo prima di procedure anestesologiche e chirurgiche (Dripps, RD 1963). Si distinguono cinque classi che definiscono livelli crescenti di alterazioni organiche o funzionali. Tale classificazione, sebbene non nacque con l'intento di predire il rischio chirurgico (Owens WD 2001), viene utilizzata a questo scopo in numerosi campi di ricerca. Tale affermazione, combinata con la dimostrata grande variabilità inter-operatore che è stata valutata essere presente al momento dell'assegnazione della classe (Aronson WL 2003), può esplicare in parte la scarsa sensibilità delle varie classi nel correlare con i principali *outcomes* chirurgici (Audisio RA 2005).

- VES-13 e GFI

Il concetto di vulnerabilità comprende un'ampia gamma di condizioni che precedono la fragilità; l'anziano vulnerabile è ad alto rischio di patologie ad andamento peggiorativo ed è il candidato ideale per interventi preventivi. Negli ultimi anni è stata proposta il *Vulnerable Elders Survey 13* (VES-13), il quale consente la rilevazione di limitazioni funzionali, di demenza e la definizione di una stadiazione dell'invecchiamento (Rodin MB 2007). Tale *score* è stato dimostrato correlare con il declino funzionale nei pazienti geriatrici; inoltre, in un

studio condotto su pazienti con disabilità e diagnosi di cancro della prostata, i risultati ottenuti dalle scale CGA e VES-13 si sono dimostrati sovrapponibili (Mohile SG 2007). Tuttavia esso non risulta essere ancora validato come strumento di valutazione preoperatoria in pazienti chirurgici. Il *Groeninghen Frailty Index* (GFI) è un questionario composto da 15 *items* nato con l'obiettivo di semplificare l'identificazione di pazienti fragili (Slaets JP 2006). Il GFI è stato testato in pazienti aventi un'età pari o maggiore a 65 anni sottoposti a chirurgia oncologica ed è stato visto essere un fattore di rischio indipendente per istituzionalizzazione, mortalità e declino della funzionalità fisica a 4 settimane di distanza dall'intervento{{ 283 Schuurmans,H. 2004;}}. Ulteriori studi di validazione sono necessari al fine di comprendere l'affidabilità di tale strumento. Ad oggi, nella pratica clinica, il ruolo di strumenti abbreviati quali il VES-13 o il GFI, rimane quello di *screening* dei pazienti meritevoli o meno di valutazioni più ampie e approfondite.

- Studio PACE

Il progetto internazionale *Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly* (PACE) è stato proposto e sostenuto dalla *Société Internationale Oncologie Gériatrique* (SIOG) con l'obiettivo di creare e standardizzare una metodica di valutazione preoperatoria del rischio chirurgico specifica per pazienti oncogeriatrici candidati a chirurgia elettiva (Audisio RA 2003). Il PACE aggiunge alla valutazione multidimensionale geriatrica numerosi strumenti ampiamente utilizzati per predire il rischio chirurgico; in particolare, tale studio incorpora strumenti quali il *Mini Mental State Examination* (MMSE), il *Satariano's modified index of comorbidities*, le scale *Instrumental Activity of Daily Living* (IADL)/*Activity of Daily Living* (ADL), la *Geriatric Depression Scale* (GDS), il *Brief Fatigue Inventory*, la scala *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS), la classificazione *American Society of Anesthesiologists* (ASA), i sistemi *Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity* (POSSUM) e *Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity* (P-POSSUM). La somministrazione è risultata essere più rapida rispetto al CGA (rispettivamente, 20 minuti vs. 45 minuti) e diversi componenti si sono dimostrati utili nel predire il rischio di complicanze post-operatorie e durata della degenza: la probabilità di morbidità post-operatoria è stata vista aumentare

approssimativamente del 50% allorquando i pazienti siano caratterizzati da disabilità funzionali, PS anormale e moderato/severo livello di stanchezza misurato al BFI (Pope D 2006; PACE participants 2008). Gli autori concludono affermando che, vista la scarsa applicabilità del CGA alla pratica clinica per le tempistiche di somministrazione, l'utilizzo di un test come il PACE, somministrabile in un tempo ragionevole e che ben correla con *outcomes* postoperatori, debba essere considerato nel processo decisionale del paziente oncogeriatrico candidato a chirurgia elettiva.

**Tabella 4.** Parametri valutati preoperatoriamente e relativi test utilizzati nello studio *Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly* (PACE), da R.A. Audisio et al., Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Onc Hematol*, 2008.

PARAMETRI	NOME DEL TEST
1) Stato funzionale fisico	ADL (Katz S. 1976), IADL (Lawton, M.P. 1969), ECOG PS (Oken, M.M. 1982), ASA (Dripps, R.D. 1963), BFI (Mendoza, T.R. 1999)
2) Comorbidità	SIC (Satariano, W.A. 1994)
3) Stato funzionale cognitivo	MMSE (Folstein, M.F. 1975)
4) Stato emozionale	GDS (Yesavage, J.A. 1982)

Abbreviazioni: ADL, *activity of daily living*; IADL, *instrumental activity of daily living*; ECOG PS, *eastern cooperative oncology group performance status*; ASA, *american society of anesthesiologists*; BFI, *brief fatigue inventory*; SIC, *Satariano's modified index of comorbidities*; MMSE, *mini mental state examination*; GDS, *geriatric depression scale*; MNA, *mini nutritional assessment*.

## CAPITOLO 4 – LO STUDIO PREOP

### 4.1 Obiettivi ed Endpoints del PREOP study

Scopo di questo studio è quello di confrontare l'accuratezza nella previsione di mortalità e morbilità a 30 giorni dei tre test predittivi "Groningen Frailty Index" (GFI); "Vulnerable Elders Survey" (VES-13); "timed up and go test" con alcune componenti del Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE). Lo studio verrà effettuato sui pazienti con età maggiore di 70 anni che dovranno essere sottoposti a intervento chirurgico in anestesia generale per la presenza di una neoplasia solida (a carico dell'apparato gastrointestinale, mammella, apparato genito-urinario, cute, testa e collo).

**Endpoint primario:** Valutazione della morbilità e della mortalità a 30 giorni dall'intervento.

**Endpoint secondario:** Lunghezza della degenza ospedaliera postoperatoria. Numero di specialisti coinvolti nella cura del paziente nei primi 30 giorni postoperatori.

#### **Appendice relativa ai pazienti provenienti dall'Università di Bologna**

Al di fuori del progetto iniziale dello studio PREOP un sottogruppo di analisi relativo ai pazienti provenienti dall'Università di Bologna è stato eseguito. Lo scopo di questa appendice di studio è stato quello di identificare non solo i risultati a breve termine ma anche a distanza e di ottenere informazioni relative alla Qualità di vita ed alle preferenze dei pazienti e famigliari.

### 4.2 Materiali e metodi

#### **4.2.1 *Comitati Etici Convolti***

E' stata ottenuta l'approvazione da parte del Comitato Nazionale di Servizio Research Ethics Nord Ovest - Greater Manchester Central e il Comitato Etico da Leiden University Medical Center. Il PREOP study è iscritto al Trial Registry olandese ( Trial ID : NTR1567 ). Lo studio PREOP ha successivamente ottenuto l'approvazione del Comitato Etico dell' Università di Bologna e del Policlinico Ospedaliero Universitario S. Orsola Malpighi in data 6/9/2009 con

codice di iscrizione 044/2009/O/Oss. Tutti i pazienti inclusi hanno sottoscritto un consenso informato specifico. Non c'è stato alcun incentivo finanziario ai centri che hanno contribuito all'arruolamento dei pazienti in questo studio.

**Coordinatori scientifici dello studio PREOP:**

Dr R.A. Audisio:                      Consultant Surgical Oncologist  
University of Liverpool  
St Helens Hospital  
Marshalls Cross Road  
St Helens WA9 3DA - UK  
tel: +44-1744-646691  
email: raudisio@doctors.org.uk

Dr.ssa B.L. van Leeuwen,:    Department of Surgery  
University Medical Center Groningen  
Hanzeplein 1  
9700 RB, Groningen  
The Netherlands  
Tel: +91-503616161  
Email: blvleeuwen@hetnet.nl

In cooperazione con la Surgical Task Force @ SIOG (International Society of Geriatric Oncology)

**Centri Internazionali Coinvolti e coordinatori locali**

Isacco Montroni e Giampaolo Ugolini, Bologna

Prof. Riccardo Audisio, Liverpool

Dr. Barbara van Leeuwen, Groningen

Dr. John Spiliotis, Patras, Piraeus

Dr. Cesare Stabilini, Genoa

Dr. De'Liguori Carino, Manchester

Dr. Eriberto Farinella, Perugia, Luton

Prof. Goran Stanojevic & dr. Milica Naesorovic, Nis

Dr. Veering, Leiden

Dr. Ponnandai Somasundar, Providence

Prof. Truuske de Bock, Groningen

#### ***4.2.2 Criteri di inclusione e esclusione dello Studio***

Pazienti con 70 o più anni di età candidate ad intervento chirurgico, in regime di elezione, per patologia oncologica.

Criteri di inclusione:

- ✓ età >70 anni;
- ✓ candidati a trattamento chirurgico in anestesia generale;
- ✓ accettazione del paziente mediante firma del consenso informato.

Criteri di esclusione:

- ✓ pazienti in cui sia necessario eseguire un intervento chirurgico in regime di urgenza (entro 24 ore);
- ✓ pazienti non in grado di fornire un consenso informato

I pazienti reclutati nel presente studio sono stati arruolati consecutivamente dal mese di Novembre 2009 al mese di Ottobre 2012 dal Dipartimento di Chirurgia Generale dell'Unità Operativa del Prof. Taffurelli presso il Policlinico emiliano-romagnolo S.Orsola-Malpighi di Bologna (Italia).

#### ***4.2.3 Study design***

Il PREOP è uno studio multicentrico di coorte prospettico progettato per indagare il rischio pre-operatorio per pazienti Onco-geriatrici. Il reclutamento è avvenuto in 6 diversi paesi in 11 centri medici tra settembre 2009 e gennaio 2012. Per ridurre la possibilità di errori di selezione

e l'influenza della variabilità "Intercenter", le strutture sanitarie che hanno arruolato meno di 10 pazienti sono stati esclusi dall'analisi. I centri di ricerca hanno partecipato attivamente durante i diversi periodi di tempo, a seconda della disponibilità di personale dedicato, questo giustifica il numero relativamente basso di pazienti inclusi da alcuni centri considerati i tempi ed periodo di iscrizione.

#### **4.2.4 Dati analizzati**

La valutazione preoperatoria multidimensionale dei pazienti arruolati nello studio è stata condotta da 1 a 5 giorni prima della procedura chirurgica. Tutti i pazienti che avevano manifestato il consenso alla partecipazione sono stati intervistati da medici in formazione specialistica appositamente istruiti circa le modalità di somministrazione dei vari questionari e dei vari strumenti di valutazione. Il tempo medio speso per l'intervista è stato di 20-40 minuti, di cui 5-10 minuti sono stati utilizzati per la ricerca delle comorbidità.

#### ***Periodo pre-operatorio***

Sono state raccolte informazioni circa le principali caratteristiche demografiche e sono stati indagati, tramite l'utilizzo di strumenti validati, funzionalità fisica e capacità motoria, livello di autonomia, *performance status*, presenza o meno di alterazioni organiche o funzionali, tono dell'umore, intensità di affaticamento, stato nutrizionale, e presenza/assenza di condizioni suggestive di vulnerabilità e fragilità. La vasta maggioranza delle variabili è stata dicotomizzata utilizzando precisi *cut-off* che distinguessero normalità *vs.* anormalità. Verranno di seguito descritti gli strumenti utilizzati per la valutazione olistica del paziente oncogeriatrico (specifici test allegati in appendice).

- **Valutazione della funzionalità fisica**

Le misure di funzione fisica sono strumenti utilizzati in ambito geriatrico per valutare in maniera oggettiva e standardizzata specifiche capacità fisiche dell'individuo. Queste misure, di sempre maggior utilizzo in ambito clinico e di ricerca, sono particolarmente importanti se si

considera che la funzione fisica rappresenta un elemento cardine su cui si fonda la valutazione multidimensionale del paziente anziano e, più in generale, la medicina geriatrica stessa. Le misure di funzione fisica possono essere suddivise in: misure di disabilità quali ad esempio le scale *Activities of Daily Living* (ADL) (Katz S 1976) ed *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) (Lawton MP 1969), misure di *performance* fisica quali ad esempio il *Timed Up and Go Test* (TUG).

Le ADL valutano la capacità di compiere sei attività che consentono il soddisfacimento di bisogni fisiologici fondamentali della persona e la cui compromissione determina uno stato di dipendenza funzionale. Queste capacità si esplicano nelle seguenti attività: lavarsi, vestirsi, utilizzare la toilette, spostarsi dal letto alla sedia, controllare lo sfintere anale e vescicale, mangiare. Nel momento della valutazione, l'esaminatore considera il grado di maggiore dipendenza nelle funzioni del soggetto ed attribuisce un punto per ogni attività nella quale il paziente è risultata indipendente; il punteggio totale varia quindi da 0 (dipendenza completa) a 6 (indipendenza in tutte le funzioni). Nello studio abbiamo dicotomizzato la variabile in due categorie, la prima caratterizzata da ADL uguale a 6 (ADL *independent*) e la seconda da un ADL minore di 6 (ADL *dependent*).

Le IADL valutano la capacità di compiere otto attività che consentono di vivere indipendentemente nella comunità. Queste sono l'utilizzo del telefono, il fare la spesa, il preparare i pasti, l'effettuare lavori domestici, il fare il bucato, l'usare mezzi di trasporto, l'assumere i farmaci, il gestire le proprie finanze. Come per le ADL, viene attribuito un punto per ogni attività nella quale il paziente risulta indipendente; il punteggio totale varia quindi da 0 (dipendenza completa) a 8 (indipendenza in tutte le funzioni). Nello studio abbiamo dicotomizzato la variabile in due categorie, la prima caratterizzata da IADL uguale a 8 (IADL *independent*) e la seconda da IADL minore di 8 (IADL *dependent*).

Il TUG è un rapido test nato con l'obiettivo di valutare la mobilità funzionale e il rischio di cadute in pazienti con più di 65 anni (Podsiadlo D 1991). Esso misura in secondi il tempo impiegato da un paziente ad alzarsi da una sedia con braccioli (altezza della seduta circa

46 cm, altezza dei braccioli circa 65 cm), percorrere 3 metri di cammino, girarsi, tornare indietro e sedersi nuovamente nella posizione iniziale. La *performance* va ripetuta 3 volte e va raccolto il punteggio migliore. Il paziente non deve essere aiutato durante la prova ma può utilizzare ausili per la deambulazione come bastoni o tripodi se usualmente li utilizza. Il test è molto semplice e rapido (circa 2 minuti), non necessita di particolare *training* e può essere somministrato da qualsiasi operatore sanitario. Nello studio abbiamo dicotomizzato la variabile in due categorie, la prima caratterizzata da TUG minore o uguale a 20 secondi (TUG *normal*) e la seconda da TUG maggiore di 20 secondi (TUG *impaired*).

- Valutazione dello stato cognitivo e del tono dell'umore

Il *Mini Mental State Examination* (MMSE) valuta lo stato cognitivo del paziente concretizzandolo in un valore espresso in trentesimi (Folstein MF 1975). Questo test, standardizzato e di facile esecuzione, indaga l'orientamento spazio-temporale del soggetto, la memoria a breve-lungo termine, l'attenzione e l'abilità di calcolo, la comprensione del linguaggio scritto e orale, la capacità di scrittura e la prassia visuo-costruttiva. Il MMSE fu creato con l'obiettivo di differenziare i pazienti con demenza di tipo organico da pazienti con danni di tipo psichiatrico o funzionale. Gli autori ne sottolinearono anche l'utilità per la valutazione della severità del decadimento cognitivo. Il *cut-off* stabilito per una prestazione suggestiva di deterioramento cognitivo è 24, tale valore ha dimostrato possedere un'ottima specificità (99%) ed una adeguata sensibilità (63%) che può essere migliorata utilizzando aggiustamenti specifici per età e scolarità. Nello studio abbiamo dicotomizzato la variabile in due categorie, la prima caratterizzata da MMSE minore di 25 (MMSE *abnormal*) e la seconda da MMSE maggiore o uguale a 25 (MMSE *normal*).

La *Geriatric Depression Scale* (GDS) fu costruita sulla base di 100 domande selezionate per caratterizzare la depressione nell'anziano, da cui ne sono state scelte 30 maggiormente correlate al punteggio totale. Tale scala è di semplice somministrazione: ad ogni *item* le risposte possibili sono sì/no e le dimensioni valutate includono motivazione, orientamento al passato ed al futuro, tratti ossessivi, immagine di sé, ed umore. Una versione semplificata a 15 *items* è stata pubblicata e validata ed ha preso il nome di *Geriatric Depression Scale – Short*

*Form* (GDS-SF) (Yesavage JA 1982). Nella versione a 15 *items*, più veloce da somministrare e quindi meglio compatibile con la pratica clinica, i punteggi possono essere così interpretati: 0-4 indica l'assenza di depressione, 5-8 testimonia la presenza di una depressione lieve, 9-15 è un punteggio suggestivo di depressione grave. Nello studio abbiamo dicotomizzato la variabile in due categorie, la prima caratterizzata da GDS maggiore uguale a 5 (GDS *depressed*) e la seconda da GDS minore di 5 (GDS *non-depressed*).

- *Performance Status*

La scala *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) è uno strumento chiave nella pianificazione del trattamento in oncologia in quanto di facile impiego, altamente riproducibile, e dotato di un valore prognostico inquestionabile (Oken MM 1982). Vengono considerati vari aspetti di considerevole rilevanza quali ad esempio la severità dei sintomi, la presenza di allettamento e il grado di autosufficienza del paziente, in base ai quali vengono categorizzati quattro livelli di progressivo *impairment* dello stato funzionale. Nello studio abbiamo dicotomizzato la variabile in due categorie, la prima caratterizzata da PS uguale a 0 (PS *normal*) e la seconda da PS maggiore o uguale a 1 (PS *abnormal*).

- Valutazione dell'astenia

Il *Brief Fatigue Inventory* (BFI) è un questionario che può essere facilmente utilizzato dal paziente, o dal medico, per valutare il livello di astenia (Mendoza TR 1999). Esso è costituito da 9 *items*: a ogni *item* viene assegnato un punteggio variabile da 0 a 10, dove 0 rappresenta l'assenza di fatica e 10 la peggior fatica immaginabile. Sulla base della somma dei punteggi riportati per ogni domanda, nello studio abbiamo classificato i pazienti come affetti da astenia lieve (BFI *mild*, punteggio totale/9  $\leq 3$ ) o moderata/severa (BFI *moderate/severe*, punteggio totale/9  $> 3$ ).

- Valutazione dello stato nutrizionale

Il *Nutritional Risk Screening* (NRS) è un test a 19 domande, che utilizza come indicatori la perdita di peso negli ultimi 3 mesi, il *Body Mass Index* (BMI), variabili relative all'apporto alimentare, e alcuni fattori di *stress* e malattia (Reilly HM 1995). In base a questi parametri si

possono suddividere quattro tipologie di stati nutrizionali che identificano un grado sempre maggiore di compromissione. Lo *score* varia da 0, valore indicante uno stato nutrizionale nella norma, a 3, valore che identifica uno stato nutrizionale severamente compromesso. Nello studio abbiamo dicotomizzato la variabile in due categorie, la prima caratterizzata da un NRS uguale a 0 (NRS *normal*) e la seconda da un NRS maggiore o uguale a 1 (NRS *abnormal*).

- Livello di alterazioni organiche o funzionali

La classificazione dell'*American Society of Anesthesiologists* (ASA), accettata internazionalmente, permette una categorizzazione dei pazienti in funzione della presenza o meno di alterazioni organiche o funzionali dell'organismo prima di procedure anestesologiche e chirurgiche (Dripps RD 1963). Si distinguono cinque classi che definiscono livelli crescenti di alterazioni organiche o funzionali, rispettivamente classe I (assenza di disturbo organico, fisiologico, biochimico o psichiatrico), classe II (presenza di lievi malattie sistemiche che non danno limitazioni funzionali), classe III (presenza di malattie sistemiche gravi che danno compromissione funzionale), classe IV (presenza di malattia sistemica grave che determina un costante pericolo per la vita), classe V (paziente moribondo che si ritiene non possa sopravvivere né con né senza intervento chirurgico). Nello studio abbiamo dicotomizzato la variabile in due categorie, la prima caratterizzata da ASA 1/2 e la seconda da ASA 3/4.

- Comorbidità

Attraverso un'accurata anamnesi e analisi di precedenti clinici, sono state raccolte tutte le informazioni circa le comorbidità dei pazienti arruolati nello studio. In particolare si è proceduto alla registrazione delle seguenti 25 patologie: artrosi/artrite (osteoartrite, artrite reumatoide, o artrite), osteoporosi (riduzione della massa ossea per unità di volume al di sotto dei livelli richiesti per un'adeguata funzione meccanica di supporto), altre malattie dell'osso (difficoltà associate ad esiti di fratture o traumi, malattie scheletriche congenite), ipertensione (pressione diastolica  $\geq 100$  mm Hg, trattamento per l'ipertensione, ipertensione o alta pressione sanguigna non altrimenti specificata), ipotensione (ipotensione ortostatica definita come declino della pressione ematica sistolica  $\geq 20$  mmHg nell'assunzione della posizione eretta), disturbi digestivi (diverticolite, diverticolosi, colite ulcerosa, enterite regionale, gastrite, ulcera

peptica, patologie della cistifellea o storia di colecistectomia, patologie gastrointestinali non altrimenti specificate), patologie cardiache (angina, insufficienza aortica, aritmia atriale, fibrillazione, *flutter*, tachicardia, bradiaritmia, infarto del miocardio, valvulopatie, edema polmonare, insufficienza mitralica, polmonare, o tricuspide, scompenso cardiaco congestizio, patologie cardiache non altrimenti specificate), vasculopatie (trombosi venosa profonda, patologie vascolari periferiche, claudicatio intermittens, varici, flebiti o malattie circolatorie), disturbi genito-urinari (incontinenza urinaria, infezioni del tratto urinario, malattie urinarie non altrimenti specificate), insufficienza renale (creatinina sierica  $\geq 152.5 \mu\text{mol/L}$ , uremia, pazienti in dialisi, malattie renali non altrimenti specificate), accidenti cerebrovascolari (emorragia o ischemia cerebrale, attacco ischemico transitorio), malattia di Parkinson (moto tremulo ed involontario e riduzione della forza muscolare in parti non in azione), demenza (deficit cognitivi acquisiti e multipli comprendenti memoria, orientamento, linguaggio, prassie, costruzioni e controllo esecutivo), altre malattie del SNC (malattie del SNC non altrimenti specificate), disturbi respiratori (broncopneumopatia cronica ostruttiva, asma, bronchite cronica, enfisema, o patologie polmonari non altrimenti specificate), depressione (senso di tristezza generale, presenza costante di disperazione, pseudodemenza), diabete (diabete trattato con insulina o agenti ipoglicemizzanti, storia di coma iperosmolare, chetoacidosi, retinopatia, neuropatia, o insufficienza renale), disturbi epatici (ipertensione portale, epatiti, cirrosi, colecistiti, patologie epatiche non altrimenti specificate), disturbi metabolici, disturbi ematologici (gammopatia monoclonale di significato sconosciuto, malattie ematologiche non altrimenti specificate), disturbi cutanei (ulcere da pressione, ulcere venose, micosi, herpes zoster), disturbi immunologici (lupus eritematoso sistemico, poliarterite nodosa, artrite reumatoide, sclerosi sistemica progressiva).

Nello studio abbiamo utilizzato l'indice di Satariano modificato sviluppato considerando la presenza di 4 comorbidità chiave tra le 25 sopracitate, in particolare patologie cardiache incluso l'infarto miocardico, diabete, patologie respiratorie, patologie epatiche/colecistiche (Satariano WA 1994). Qualora presenti, per ognuna si procedeva all'assegnazione di un punto. In base allo *score* totale si sono individuate tre categorie di pazienti: la prima caratterizzata dall'assenza di patologie chiave, la seconda dalla presenza di una comorbidità chiave, la terza

dalla combinazione di un numero pari o superiore a 2 patologie chiave. Tale indice modificato è stato validato ed utilizzato in precedenti studi pubblicati su riviste indicizzate (Repetto L 2002; PACE participants 2008).

- Valutazione di vulnerabilità e fragilità

Negli ultimi anni è stato proposto il *Vulnerable Elders Survey 13* (VES-13), il quale consente di rilevare limitazioni funzionali e di definire una stadiazione dell'invecchiamento (Rodin MB 2007). Tale questionario è suddiviso in quattro sezioni, la prima consente di attribuire un determinato punteggio in base all'età del paziente, la seconda in funzione della percezione della propria salute da parte del paziente in base a limitazioni funzionali e livello di autonomia. Il punteggio finale può variare da 0 a 10; uno *score* totale maggiore o uguale a 3 consente di individuare i pazienti vulnerabili. Nello studio abbiamo dicotomizzato la variabile in due categorie, la prima caratterizzata da VES-13 maggiore o uguale a 3 (VES-13 *vulnerable*) e la seconda da VES 13 minore di 3 (VES-13 *non-vulnerable*).

Il *Groeninghen Frailty Index* (GFI) è un questionario composto da 15 *items* nato con l'obiettivo di semplificare l'identificazione di pazienti fragili (Slaets JP 2006). Il GFI è stato testato in pazienti aventi un'età pari o maggiore a 65 anni sottoposti a chirurgia oncologica ed è stato visto essere un fattore di rischio indipendente per istituzionalizzazione, mortalità e declino della funzionalità fisica a 4 settimane di distanza dall'intervento (Schuurmans H 2004). Lo *score* finale varia da 0 a 15; un punteggio maggiore o pari a 4 è suggestivo di fragilità. Nello studio abbiamo dicotomizzato la variabile in due categorie, la prima caratterizzata da GFI maggiore o uguale a 4 (GFI *frail*) e la seconda da GFI minore di 4 (GFI *non-frail*).

### ***Periodo post-operatorio***

Le complicanze insorte entro 30 giorni dall'intervento chirurgico sono state raccolte retrospettivamente utilizzando un modulo preformato e sono state definite e gradate secondo la classificazione delle morbidità di Dindo-Clavien (Dindo D 2004; Clavien PA 2009). Oltre

alle complicanze, è stato raccolto il numero di giornate di degenza intercorse dall'intervento chirurgico alla dimissione.

Nei pazienti arruolati nello studio presso l'Università di Bologna, durante gli anni 2011 e 2012, abbiamo effettuato una seconda intervista della durata approssimativa di 20-30 minuti (*follow-up* medio di 20,8 mesi dall'intervento) all'interno del quale si sono somministrati i medesimi test effettuati nel preoperatorio, si sono raccolte informazioni circa eventuali altre ospedalizzazioni e/o interventi chirurgici, e si sono raccolte informazioni riguardanti la qualità di vita, la percezione dell'esperienza chirurgica, e la modalità di scelta della struttura presso il quale si è effettuato l'intervento. Il test utilizzato per valutare la qualità di vita è l'*EuroQol 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D-5L), costruito con la finalità di diventare strumento di misura generico della qualità della vita, breve e di facile impiego in autosomministrazione (Herdman M 2011; Janssen MF 2012). Esso è costituito da due sezioni distinte: la prima richiede una valutazione soggettiva su cinque dimensioni (mobilità, cura di sé, attività quotidiane, dolore/fastidio e ansia/depressione) e ogni *item* prevede la possibilità di scegliere un livello di gravità (risposte graduate da 1 a 5). La seconda sezione dell'EQ-5D-5L include una valutazione mediante analogo visivo il quale è rappresentato graficamente da una scala graduata che va da 0 (il peggiore stato di salute possibile) a 100 (il miglior stato di salute possibile) sulla quale l'intervistato indica il proprio livello percepito di stato di salute. Il questionario mirato alla valutazione dell'esperienza chirurgica e della modalità di scelta della struttura presso la quale sottoporsi all'intervento, è stato concepito sulla base di precedenti presenti in letteratura (Schwartz LM 2005). Tale questionario è composto da 8 domande le quali indagano livello di istruzione, qualità percepita del ricovero ospedaliero, motivazioni della scelta della struttura presso la quale effettuare l'intervento, eventuale ricerca di informazioni circa l'ospedale presso cui è stata effettuata la procedura chirurgica.

### ***Definizione degli outcomes***

L'endpoint primario (morbilità e mortalità) è stato registrato utilizzando la classificazione Clavien-Dindo, un sistema di gradazione della gravità delle complicanze postoperatorie

considerata come “qualunque deviazione dal normale decorso post-operatorio senza la necessità di trattamento farmacologico o chirurgico , endoscopica e radiologica” (grado uno) fino a “morte del paziente” (grado cinque). La morbilità è stata dicotomizzata in minore ( un Clavien - Dindo grado e due) e complicanze maggiori (Clavien - Dindo grado 3-5). Gli endpoint secondari erano la mortalità a 30 giorni, durata della degenza ospedaliera, quantità di giorni trascorsi nel reparto di terapia intensiva (ICU) e il numero di ulteriori specialisti coinvolti nella cura del paziente. Gli endpoint secondari sono stati anch'essi dicotomizzati: > 7 giorni per la durata del soggiorno dopo l'intervento, > 1 giorno di ammissione alla terapia intensiva e > 3 specialisti coinvolti nella cura del paziente.

### ***Analisi statistica***

Inizialmente si è proceduto alla descrizione dei pazienti arruolati all'interno dello studio secondo le loro caratteristiche demografiche, tipologia istologica e grado della neoplasia, localizzazione della malignità, tipologia di intervento chirurgico e dimensioni appartenenti alla valutazione multidimensionale preoperatoria.

Mediante una regressione logistica univariata sono stati valutati Odds ratio (OR) e CI (intervalli di confidenza al 95% ) per la presenza di una complicanza maggiore per ciascuno dei test basali tra cui la TUG , ASA -score e TUG e ASA -score combinato ( TUG + ASA ), CGA, GFI e VES-13. Quando sono stati combinati TUG e ASA -score , abbiamo diviso questa variabile in tre categorie: 1) TUG normale e ASA1 o ASA2 , 2) elevato TUG o ASA  $\geq 3$  , 3) TUG elevato e ASA  $\geq 3$  . Ci siamo concentrati sui risultati di TUG elevato e ASA  $\geq 3$  . Tutti gli Odds Ratio e gli intervalli di confidenza sono stati aggiustati per centro, alla luce delle differenze tra i centri partecipanti per quanto riguarda il numero di pazienti inclusi ed il tipo di interventi chirurgici eseguiti. Per regolare ulteriormente i risultati in base al contributo dei centri, tutte le caratteristiche dei test basali, tra cui TUG o ASA o TUG + ASA, sono state aggiustate per centro. Una variabile è stata selezionata per l'analisi multivariata quando un significativo OR è stato osservato con un minimo cambiamento di OR del 10%. La stessa procedura è stata ripetuta per tutti gli endpoint secondari. Sensibilità e specificità di TUG, ASA e TUG + ASA sono stati calcolati per l'esito principale. L'area sotto la receiver operating curve caratteristiche

(AUC ) insieme con il 95 % - CI sono stati calcolati per la TUG , ASA e TUG + ASA. I valori di  $P < 0,05$  sono stati considerato statisticamente significativo. L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando IBM SPSS Statistics 20.0.

## 4.3 RISULTATI

### 4.3.1 Dati Demografici

L'età media della coorte è stata di 76 anni (range: 70-96) con il 65% dei pazienti di sesso femminile (tabella 1). La distribuzione dei pazienti per centro è riportata nella tabella 2.

La maggior parte delle procedure chirurgiche sono state di tipo laparotomico (n = 171; 61.1%) e la patologia più frequente è stata il tumore alla mammella (n = 76; 27,1%) (Tabella 1). La tipologia di neoplasia più frequentemente trattata mediante laparotomia è stato il cancro coloretale (n = 95). Altre neoplasie trattate in questa coorte sono state il cancro gastrico (n = 24), pancreatico (n = 15), colangiocarcinoma della colecisti e carcinoma della papilla di Vater (n = 8), cancro ovarico (n = 6), metastasi epatiche del cancro del colon (n = 6) e altri tumori solidi (n = 16). Un unico paziente ha subito una laparotomia sia per carcinoma del colon che per un carcinoma renale. La maggior parte dei pazienti (64,3%) ha subito un intervento chirurgico *maggiore*. Il TUG medio nel nostro campione è stato 11,2 secondi (8,2-15,8). Un totale di 237 pazienti (84.9%) ha completato il TUG entro 20 secondi. La maggior parte dei pazienti sono stati classificati come ASA2 (n = 131; 47,3%) e ASA3 (n = 113; 40,8%). Un totale di 142 pazienti (51,4%) aveva sia un TUG normale ASA <3 (tabella 1).

**Tab 1**

<b>Variable</b>	<b>Value<sup>a</sup></b>
Age (years) <sup>b</sup>	76 (72–81)
Gender	
- Female	182 (65.0%)
- Male	98 (35.0%)
Living situation	
- Independent/family	274 (99.3%)
- Residential care/nursing home	2 (0.7%)
Nutritional status	
- Normal	182 (67.7%)
- Mildly impaired	65 (24.2%)
- Moderately & severely impaired	22 (8.2%)
Comorbidities (n) <sup>b</sup>	3 (2–4)
Hemoglobin level	
- $\geq 12$ g/dl	159 (61.9%)
- $< 12$ g/dl	98 (38.1%)
Surgery	
- Minor	100 (35.7%)
• Breast cancer treatment ( $\pm$ lymph node)	76 (27.1%)
• Excision malignancies of soft tissue, skin and/or lymph node	17 (6.1%)
• Thyroidectomy	4 (1.4%)
• Remaining	3 (1.1%)
- Major	180 (64.3%)
• Laparotomy	171 (61.1%)
• Laparoscopic approach of G.I. or G.U. tumors	5 (1.8%)
• Excision soft tissue sarcoma and vulvectomy	4 (1.4%)
Duration anesthesia (h) <sup>b</sup>	2.7 (1.7–4.0)
Blood loss during surgery (dl) <sup>b</sup>	1.0 (1.0–2.0)
TUG (s) <sup>b</sup>	11.2 (8.2–15.8)
TUG	
- $\leq 20.0$ seconds	237 (84.9%)
- $> 20.0$ seconds	42 (15.1%)
ASA-score	
- 1	26 (9.4%)
- 2	131 (47.3%)
- 3	113 (40.8%)
- 4	7 (2.5%)
TUG+ASA	
- TUG $\leq 20+$ ASA $< 3$	142 (51.4%)
- TUG $> 20+$ ASA $\geq 3$	26 (9.4%)

**Tab 2**

<b>Center</b>	<b>Number of patients</b>
S. Orsola Malpighi Hospital, Bologna, Italy	117 (41.8%)
University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands	45 (16.1%)
San Martino University Hospital, Genua, Italy	39 (13.9%)
Regional University Hospital of Patras, Patras, Greece	31 (11.1%)
The Highfield Hospital, Manchester, United Kingdom	19 (6.8%)
S. Maria Hospital, Perugia, Italy	15 (5.4%)
Clinical Center Nis, Nis, Serbia	14 (5.0%)
Total	280

#### 4.3.2 Analisi degli Endpoint primari

##### *Complicanze a 30 giorni dall'intervento*

Complicanze, sia maggiori che minori, si sono verificate in 135 pazienti (48,2%) e di questi, 55 pazienti hanno sviluppato complicanze maggiori (tabella 3). Rispetto alle donne (12,8%), gli uomini (33,3%) hanno riportato un più alto rischio di sviluppare gravi complicazioni post-operatorie (OR 3,47 , 95% -CI = 1,71-7,05 , p = 0.001) (tabella 4 ), anche dopo correzione per chirurgia minore o maggiore (OR 2,34 , 95% CI = 1,12-4,89 , p = 0,02).

Il rischio assoluto per i pazienti con elevato TUG di sviluppare complicanze maggiori è stata del 50%, in contrasto con pazienti con TUG normale in cui complicanze maggiori si sono verificate unicamente nel 14,7 % (tabella 4 e 5). Quasi tutti i pazienti che hanno sviluppato complicanze maggiori e avevano un TUG normale sono stati sottoposti a chirurgia *maggiore* (n = 31; 91,2 %) . Dopo aggiustamento per stato nutrizionale e per chirurgia la minore o maggiore, i pazienti con un elevato TUG avevano un 3,43 volte più alto rischio di sviluppare gravi complicazioni entro 30 giorni dopo l'intervento, rispetto a pazienti con normale TUG (95 % CI = 1,14-10,35 ; p = 0.03) (tabella 5). La sensibilità e specificità di un elevato TUG è stata rispettivamente 38,2 % e del 90,4 %. L' AUC era 0.64 (95 % CI = 0,55-0,73 , p = 0,001 ).

Un totale di 25,6% dei pazienti classificati come ASA3 o ASA4 hanno sviluppato complicanze maggiori (tabella 4 e 5). Dei pazienti classificati come ASA1 o 2 che hanno sviluppato gravi

complicazioni post-operatorie, 22 (91,7%) hanno subito un intervento chirurgico *maggiore*. Pazienti classificati come ASA2 avevano un 5,91 volte più alto rischio di sperimentare gravi complicanze rispetto ai pazienti etichettati come ASA1 (95% CI = 0,93-37,77; p = 0.06), quando rettificato per stato nutrizionale e minore o chirurgia maggiore.

I pazienti classificati come ASA3 o ASA4 hanno avuto un più alto rischio (12,77 volte) di sviluppare complicanze maggiori rispetto ai pazienti classificati come ASA1 (95% CI = 1,84-88,74 ; p = 0.01) ( tabella 5). La sensibilità dell'ASA  $\geq 3$  è stata 55,6 % mentre la specificità del 59,9%. L' AUC è stato 0,59 (95% CI = 0,51-0,67, p = 0,04 ). Un totale di 46,2% (n = 12) dei pazienti sia con un TUG elevato che ASA  $\geq 3$  ha sviluppato complicazioni maggiori, rispetto al 10,8 % (n = 15) dei pazienti con un TUG normale e ASA  $< 3$  (p < 0,001) (tabella 4 e 5) . I pazienti con sia elevata TUG che ASA  $\geq 3$  avevano un rischio 5.22 volte superiore di sviluppare complicanze maggiori rispetto ai pazienti con un TUG normale e ASA  $< 3$  (95% CI = 1,24-21,98 ; p = 0.02 ), dopo l'aggiustamento per lo stato nutrizionale e tipo di chirurgia (tabella 5). La sensibilità è stata del 44,4 % e la specificità del 89,9 %. L' AUC calcolata è stata 0.67 ( 95 % CI = 0,59-0,75 , p < 0,001).

La regressione logistica univariata degli elementi del PACE-CGA, GFI e VES ha dimostrato che modificazioni sia di GFI e VES non coincidono con un aumento delle complicanze postoperatorie, GFI: OR 1.52 (0.81-2.87), VES: OR 1.63 (0.85-3.11) mentre modificazioni del CGA comportano un rischio 2.85 volte maggiore di sviluppare eventi avversi postoperatori CGA: OR 2.85 (1.40-5.80).

La valutazione della regressione logistica multivariata ha confermato che sia un elevato TUG che una modificazione del CGA sono correlati con un aumentato rischio postoperatorio (TUG: OR 3.16 (1.20-8.31); CGA: OR 3.25 (1.52-6.94)

Quando però si è limitata all'analisi alle sole complicanze chirurgiche maggiori il TUG è risultato maggiormente sensibile nella predizione di questo tipo di eventi avversi. (Figura 1)

**Tab 3**

<b>Outcome measure</b>	<b>Patients (n = 280)<sup>a</sup></b>
<b>Complications</b>	
- No	145 (51.8%)
- Any	135 (48.2%)
- Major	55 (20.1%)
<b>Mortality</b>	
- No	268 (96.4%)
- Yes	10 (3.6%)
<b>Readmission</b>	
- No	248 (91.5%)
- Yes	23 (8.5%)
<b>Length of stay &gt;7 days</b>	
- No	131 (47.1%)
- Yes	147 (52.9%)
<b>Length of stay on ICU &gt;1 day</b>	
- No	233 (83.5%)
- Yes	46 (16.5%)
<b>&gt;3 additional specialists involved</b>	
- No	224 (83.3%)
- Yes	45 (16.7%)

**Tab 4**

<b>Variable</b>	<b>Major complication (n = 280)<sup>a</sup></b>	<b>Univariable OR (95% CI)<sup>b</sup></b>
<b>TUG</b>		
- ≤20.0 seconds	34 (14.7%)	1
- >20.0 seconds	21 (50.0%)	<b>4.86 (1.82–13.00)</b>
<b>ASA-score</b>		
		<b>p&lt;0.001<sup>c</sup></b>
- 1	2 (8.0%)	<b>1</b>
- 2	22 (17.1%)	<b>10.68 (1.79–63.70)</b>
- 3&4	30 (25.6%)	<b>27.77 (4.44–173.67)</b>
<b>TUG+ASA</b>		
- TUG≤20+ ASA<3	15 (10.8%)	1
- TUG>20+ ASA≥3	12 (46.2%)	<b>8.68 (2.45–30.73)</b>
Age (years) <sup>d</sup>	77 (73–82)	1.06 (0.99–1.13)
<b>Gender</b>		
- Female	23 (12.8%)	1
- Male	32 (34.0%)	<b>3.53 (1.74–7.17)</b>
<b>Living situation</b>		
- Independent/family	54 (20.1%)	e
- Residential care/nursing home	0 (0%)	
<b>Nutritional status</b>		
		<b>p&lt;0.001<sup>c</sup></b>
- Normal	20 (11.2%)	1
- Mildly impaired	23 (36.5%)	<b>4.37 (2.01–9.47)</b>
- Moderately & severely impaired	9 (42.9%)	<b>4.84 (1.59–14.78)</b>
Comorbidities (n) <sup>d</sup>	4 (3–5)	<b>1.59 (1.30–1.95)</b>
<b>Hemoglobin level</b>		
- ≥12g/dl	26 (16.8%)	1
- <12g/dl	22 (22.9%)	1.06 (0.52–2.17)
<b>Surgery</b>		
- Minor	4 (4.0%)	1
- Major	51 (29.3%)	<b>7.43 (2.43–22.73)</b>
Duration anesthesia (h) <sup>d</sup>	3 (2.3–5.0)	<b>1.26 (1.08–1.47)</b>
Blood loss during surgery (dl) <sup>d</sup>	2.0 (1.0–3.0)	<b>1.33 (1.09–1.63)</b>

**Tab 5**

	Major complication		Stay >7 days		>3 specialists involved	
	% <sup>a</sup>	OR (95% CI) <sup>b</sup>	% <sup>a</sup>	OR (95% CI) <sup>c</sup>	% <sup>a</sup>	OR (95% CI) <sup>c</sup>
TUG		p = 0.03		p = 0.03		p = 0.003
- ≤20.0s (n = 237)	14.7%	1	49.8%	1	11.4%	1
- >20.0s (n = 42)	50.0%	3.43 (1.14–10.35)	70.0%	3.98 (1.12–14.10)	45.0%	5.20 (1.78–15.16)
ASA		p = 0.02 <sup>d</sup>		p = 0.11 <sup>d</sup>		p = 0.003 <sup>d</sup>
- 1 (n = 26)	8.0%	1	69.2%	1	7.7%	1
- 2 (n = 131)	17.1%	5.91 (0.93–37.77)	45.8%	0.23 (0.05–0.99)	8.0%	2.67 (0.40–18.03)
- 3&4 (n = 120)	25.6%	12.77 (1.84–88.74)	55.9%	0.37 (0.08–1.68)	27.0%	12.55 (1.76–89.64)
TUG+ASA		p = 0.02		Chi <sup>2</sup> NS		p < 0.001
- TUG ≤ 20+ ASA < 3 (n = 142)	10.8%	1	47.2%		5.1%	1
- TUG > 20+ ASA ≥ 3 (n = 26)	46.2%	5.22 (1.24–21.98)	66.7%		54.2%	25.31 (5.51–116.27)

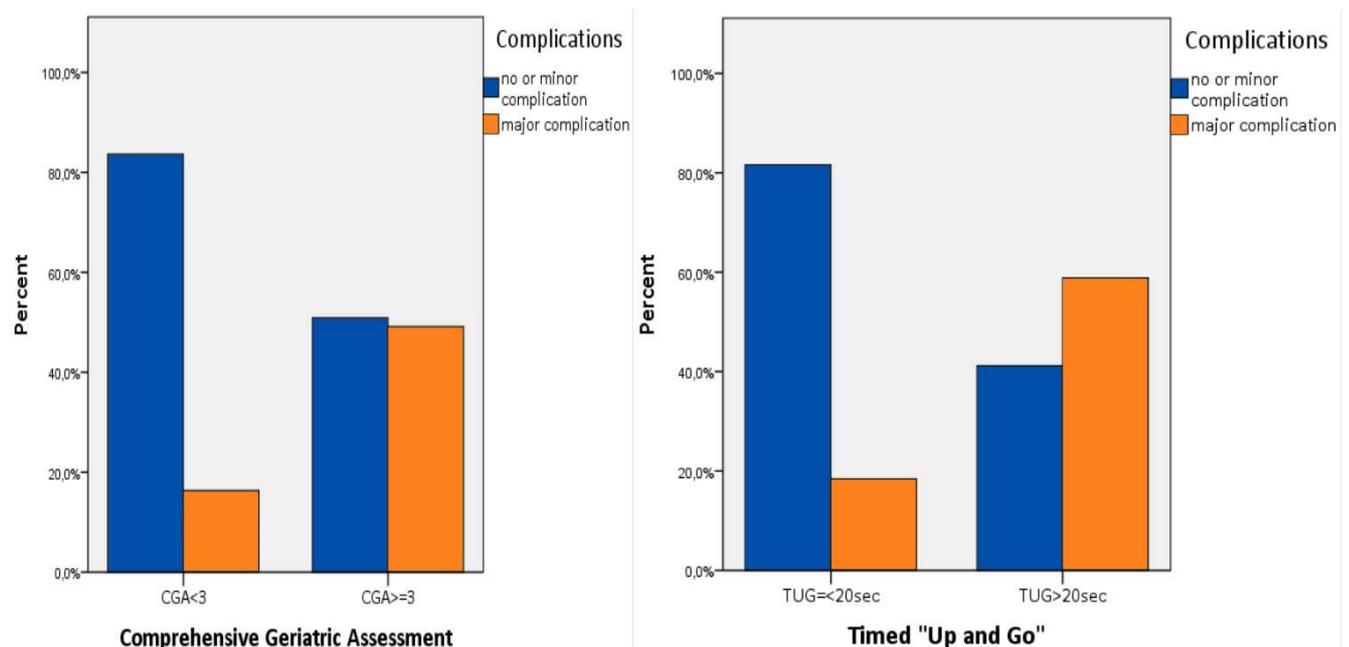
<sup>a</sup> Absolute risks; valid percentages were calculated when data were not available from all patients.

<sup>b</sup> Adjusted for center, minor/major surgery and nutritional status.

<sup>c</sup> Adjusted for center, gender, minor/major surgery and duration of anesthesia.

<sup>d</sup> Overall significance.

**Fig 1**



***Mortalità a 30 giorni dall'intervento***

Dieci pazienti sono morti a 30 giorni dalla procedura chirurgica (3,6%) (tabella 3). Tutti questi pazienti hanno sviluppato complicanze maggiori prima della morte. Quattro pazienti sono

morti di embolia polmonare, tre pazienti sono deceduti per sepsi, due a causa dell'avanzato stato della neoplastica, un paziente è deceduto dopo infarto miocardico.

Nella regressione logistica univariata TUG e ASA non si sono dimostrati predittivi di mortalità a 30 giorni, quindi, nessuna analisi di regressione logistica multivariata è stata eseguita per la mortalità. Il Chi2-test non era statisticamente significativa per il TUG combinato e variabile ASA, così non è stata effettuata alcuna analisi di regressione logistica.

### 4.3.3 Analisi degli Endpoint secondari

#### *Durata della degenza postoperatoria (Length of Stay -LOS)*

Dopo l'intervento chirurgico, 147 pazienti (52,9 %) hanno avuto un ricovero superiore a 7 giorni (tabella 3), di questi pazienti, 140 (95.2 %) erano stati sottoposti a interventi di chirurgia maggiore. Il rischio assoluto per i pazienti con un elevato TUG di avere un LOS prolungato è emerso essere del 70% (n = 28), rispetto al 49,8 % (n = 118) per i pazienti con un TUG normale. I fattori che contribuiscono nel modello logistico di regressione multivariata per gli endpoint secondari erano il genere, interventi di chirurgia minore VS chirurgia maggiore e la durata dell'anestesia. L'analisi della regressione logistica multivariata ha evidenziato che i pazienti con un elevato TUG hanno avuto un rischio 3,98 volte più alto di avere un prolungato LOS (95% CI = 1,12-14,10; p = 0,03) (tabella 5) . L' AUC =0,55 (95 % CI = 0,48-0,62 , p = 0,15) .

Un totale di 18 pazienti (69,2%) con ASA1 ha comunque avuto una prolungata LOS e 15 di questi pazienti (83,3 %) hanno subito un intervento chirurgico maggiore. Per numerosi pazienti classificati come ASA2 (45,8 % n = 60) o come ASA3/ASA4 (55,9 % n = 66 ), si è ancora verificata una prolungata durata della degenza. La maggioranza di questi pazienti erano stati comunque sottoposti a chirurgia maggiore (n=58-96,7 % e n=64 - 97,0 % rispettivamente). La valutazione dell'analisi multivariata non ha evidenziato una correlazione tra prolungato LOS e grado ASA (ASA1 vs 2 : OR 0.23 , 95% CI = 0,05-0,99 , p = 0,05 ASA1 vs 3 e 4 : OR 0.37 , 95% - CI = 0,08-1,68 , p = 0.20) (tabella 5).

Il Chi2 -test non era statisticamente significativo per la combinazione TUG-ASA quindi non è stata effettuata alcuna analisi di regressione logistica.

### ***Durata del soggiorno presso l'Unità di Terapia Intensiva***

Un totale di 46 pazienti (16,5%) ha richiesto una degenza maggiore di 1 giorno presso la Terapia Intensiva Post Operatoria (TIPO) (tabella 3). Tutti questi pazienti sono stati sottoposti a chirurgia maggiore. Dall'analisi logistica univariata è emerso che né TUG né ASA sono predittivi di una più lunga permanenza presso la TIPO (TUG  $p=0,08$ ; ASA1 vs 2,  $p=0,39$ ; ASA1 vs 3 e 4  $p = 0,05$ ). Pertanto, nessuna analisi di regressione logistica multivariata è stata eseguita per queste variabili. Un totale di 38,5 % (n = 10) dei pazienti sia con un TUG elevato che con  $ASA \geq 3$  ha necessitato di una ammissione di almeno un giorno alla TIPO , rispetto al 9,2 % ( n = 13 ) in pazienti con un TUG normale e  $ASA < 3$  ( $p<0,001$ ). In una analisi di regressione logistica multivariata un elevato TUG con  $ASA \geq 3$  non è risultato predittivo di un soggiorno più lungo in terapia intensiva (OR 3.18 , 95% CI = 0.73 - 13.94 ;  $p = 0,12$ ).

### ***Numero di specialisti coinvolti***

In 45 pazienti (16,7%) è stata richiesta la cura supplementare di più di 3 specialisti (Q3 = 3 tabella 3) . Rispetto ai pazienti con un TUG normale, un numero più alto di pazienti con elevato TUG ha richiesto la cura di più di 3 specialisti (n = 26 - 11,4 % e n = 18 - 45,0 %, rispettivamente). L' analisi della regressione logistica multivariata ha mostrato un rischio 5.20 volte maggiore di ricorrere a più di 3 specialisti in caso di elevato TUG (95 % CI = 1,78-15,16;  $p=0,003$  tabella 5). L' AUC = 0,66 (95 % CI = ,56-,75;  $p = 0,001$ ).

Solo 2 dei pazienti con ASA1 (7,7%) hanno richiesto la cura da più di 3 specialisti. In pazienti con ASA2 questo numero era 10 (8,0%) e in pazienti classificati come ASA3 o 4 , 31 ( 27,0% ). Solo in caso di pazienti classificati come ASA3/4 si è riscontrato un rischio 12 volte superiore di richiedere assistenza aggiuntiva a più di 3 specialisti (ASA1 vs 2 : OR 2,67, 95% CI = 0,40-18,03;  $p = 0,31$ . ASA1 vs 3/4: OR 12.55, 95% CI = 1,76-89,64 ;  $p = 0,01$ ) (tabella 5 ).

L' AUC =0,67 (95 % CI = 0,59-0,76 ,  $p < 0,001$  ).

Nel 54,2 % (n = 13) dei pazienti sia con un TUG elevato che  $ASA \geq 3$  , è stata richiesta la cura da più di 3 specialisti. Nei pazienti con un TUG normale e  $ASA<3$  , questa è stata del 5,1 % (n=7).

I pazienti con sia un TUG elevato che  $ASA \geq 3$  hanno riportato un rischio 25,31 volte più alto di richiedere assistenza aggiuntiva da più di 3 specialisti (95 % CI = 5,51-116,27;  $p < 0,001$ ). AUC = 0.75 (95 % CI = 0,67-0,83 ,  $p < 0,001$  ).

#### 4.3.4 Risultati del sottogruppo di pazienti Unibo

I pazienti arruolati nello studio provenienti dall'Università di Bologna sono stati arruolati consecutivamente 123 pazienti, di cui 92 di sesso femminile (74,8%) e 31 di sesso maschile (25,2%), ed aventi un'età media di  $78,6 \pm 5,7$  anni (*range* di età 70-96). Gli interventi chirurgici sono stati effettuati in 67 (54,47%) individui per localizzazioni neoplastiche superficiali, di cui il 97% per adenocarcinoma mammario, ed in 56 pazienti (45,53%) per localizzazioni addominali, di cui il 78,5% per carcinoma coloretale ed il 17,5% per carcinoma gastrico. Il 98,51% degli individui candidati ad intervento chirurgico per localizzazioni neoplastiche superficiali è risultato di sesso femminile; i pazienti candidati a chirurgia per localizzazione neoplastica addominale sono risultati equamente distribuiti tra i sessi (rispettivamente, 53,57% maschi e 46,43% femmine) (tabella 5).

**Tabella 5.** Caratteristiche demografiche della popolazione in esame suddivise in base alla sede della neoplasia (superficiale vs. addominale).

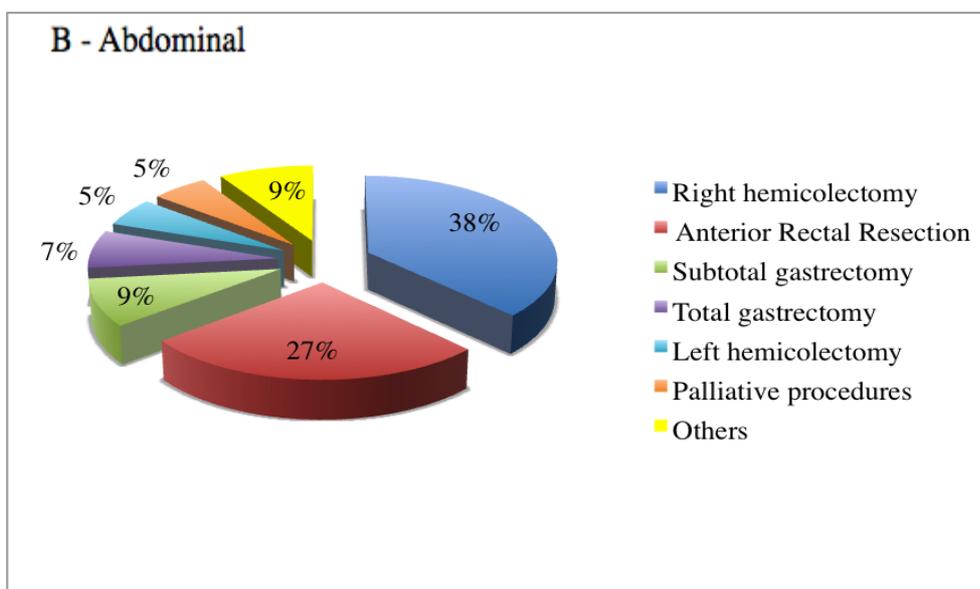
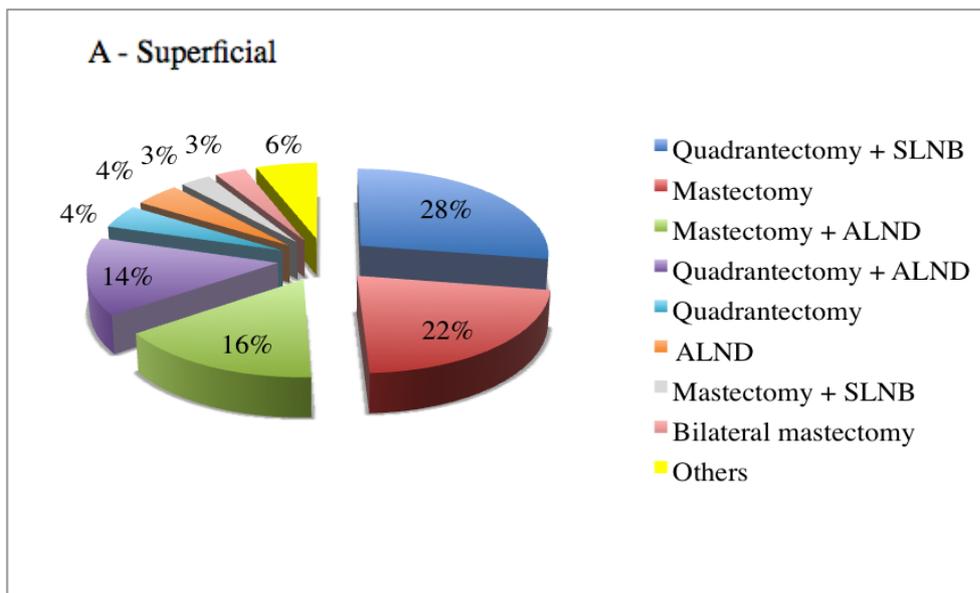
Patients	Total n. (%)	Superficial n. (%)	Abdominal n. (%)
	123 (100,00)	67 (54,47)	56 (45,53)
<b>Age</b>			
70-75	43 (34,96)	26 (38,81)	17 (30,36)
76-80	27 (28,46)	22 (32,84)	13 (23,21)
81-85	30 (24,39)	13 (19,40)	17 (30,36)
85+	15 (12,20)	6 (8,96)	9 (16,07)
<b>Sex</b>			
Male	31 (25,20)	1 (1,49)	30 (53,57)
Female	92 (74,80)	66 (98,51)	26 (46,43)

Cumulativamente, secondo la classificazione *tumor node metastasis* (TNM), gli stadi maggiormente presenti al momento dell' intervento sono risultati essere gli stadi I (23; 18,70%), II (52; 42,28%), III (37; 30,08%). Gli istotipi più frequentemente identificati nei pazienti operati per neoplasie a localizzazione superficiale sono stati l'adenocarcinoma duttale invasivo (49; 73,13%) e l'adenocarcinoma lobulare invasivo (13; 19,4%); nei pazienti operati per neoplasie a localizzazione addominale sono stati l'adenocarcinoma colo-rettale (41; 73,21%) e il carcinoma gastrico (10; 17,86%) (tabella 6).

**Tabella 6.** Caratteristiche di sede, istologia, e stadio delle neoplasie diagnosticate all'interno della coorte di pazienti arruolati nello studio.

<b>Tumor location</b>			
	<b>N. (%)</b>		<b>N. (%)</b>
Superficial	67 (54,47)	Abdominal	56 (45,53)
<b>Tumor type</b>		<b>Tumor type</b>	
Invasive ductal carcinoma	49 (73,13)	Colorectal adenocarcinoma	41 (73,21)
Invasive lobular carcinoma	13 (19,4)	Gastric adenocarcinoma	10 (17,86)
DCIS	3 (4,48)	Colorectal adenomatous polyp	3 (5,36)
Others	2 (2,99)	Others	2 (3,57)
<b>Tumor stage</b>		<b>Tumor stage</b>	
Tis	2 (2,99)	Tis	4 (7,14)
Stage 1	17 (25,37)	Stage 1	6 (10,71)
Stage 2	31 (46,27)	Stage 2	21 (37,50)
Stage 3	17 (25,37)	Stage 3	20 (35,71)
Stage 4	0 (0,00)	Stage 4	3 (5,36)
Undefined	0 (0,00)	Undefined	2 (3,57)

Le procedure chirurgiche maggiormente utilizzate sono state l'emicolectomia destra (21; 37,5%) e la resezione anteriore di retto (15; 26,78%) nei pazienti con neoplasia a sede addominale, la quadrantectomia con biopsia del linfonodo sentinella (19; 28,35%) e la mastectomia (15; 22,38%) nei pazienti con neoplasia a sede superficiale (figura 9).



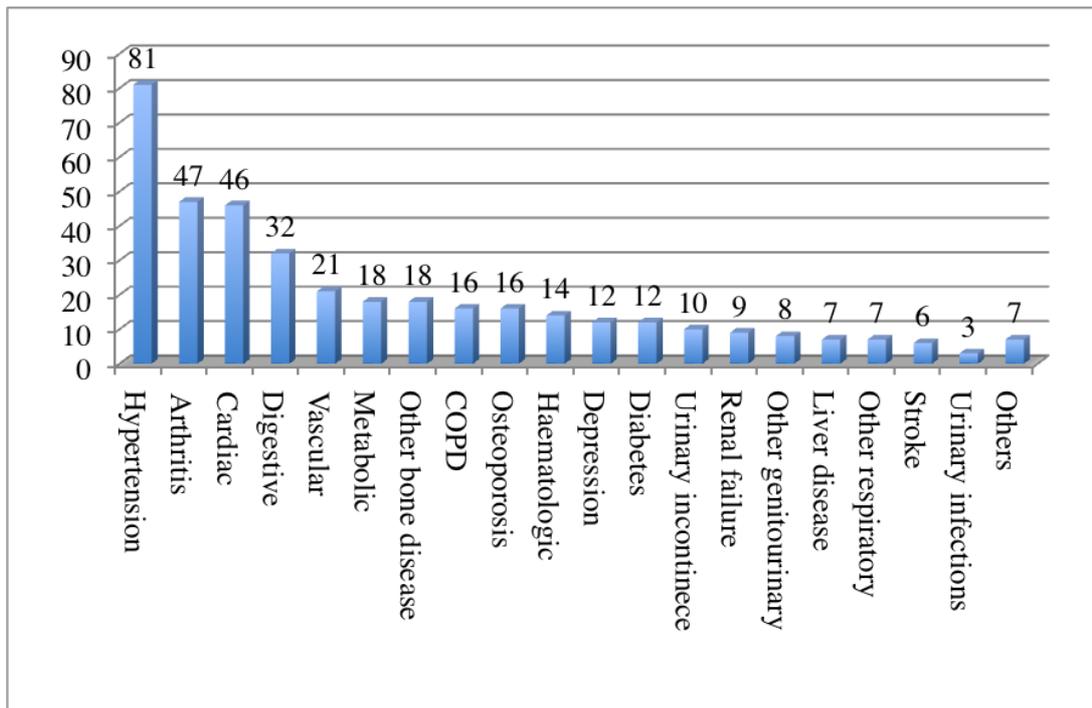
**Figura 9.** Diagrammi circolari rappresentanti le tipologie di interventi resettivi effettuati nella coorte di pazienti in esame. La figura A rappresenta i tipi di interventi a cui sono stati sottoposti i pazienti con diagnosi di malignità in sede superficiale; la figura B mostra i tipi di interventi effettuati nei pazienti con diagnosi di malignità in sede addominale. Abbreviazioni: SLNB, *sentinel lymph node biopsy*; ALND, *axillary lymph node dissection*.

Una media di  $40,81 \pm 18,37$  individui arruolati nello studio ( $33,18 \pm 14,94\%$ ) erano caratterizzati da almeno un dominio alterato: ASA, GFI, BFI, VES-13, IADL, GDS, NRS, MMSE, TUG, ADL, PS sono risultati anormali rispettivamente nel 53,66%,

52,85%, 47,97%, 43,09%, 37,40%, 35,77%, 22,76%, 21,95%, 18,70%, 17,89%, 13,01% dei soggetti. Differenze si sono riscontrate nella distribuzione dei domini alterati quando confrontati i pazienti sottoposti ad intervento per malignità a sede superficiale con coloro sottoposti ad intervento per malignità a localizzazione addominale. Un totale di 46 pazienti (37,4%) appartenevano alla classe di Satariano I e 17 (13,82%) alla classe II; la quota preponderante di individui appartenenti alla classe II si sono identificati tra coloro sottoposti a intervento per malignità a localizzazione addominale (70,58%) (tabella 7). Analogamente a precedente studi, le comorbidità più frequentemente riscontrate sono state l'ipertensione, l'artrosi/artrite, le patologie cardiache, le digestive e vascolari (figura 10).

**Tabella 7.** Anormalità riscontrate nei domini indagati durante la valutazione multidimensionale e descrizione delle comorbidità secondo l'indice di Satariano modificato.

	<b>N. (%)</b>	<b>Superficial</b>	<b>Abdominal</b>
<b>Components of CGA</b>			
MMSE abnormal	27 (21,95)	9 (13,43)	18 (32,14)
ADL dependent	22 (17,89)	10 (14,93)	12 (21,43)
IADL dependent	46 (37,40)	25 (37,31)	21 (37,50)
GDS depressed	44 (35,77)	21 (31,34)	23 (41,07)
TUG impaired	23 (18,70)	11 (16,42)	12 (21,43)
NRS abnormal	28 (22,76)	7 (10,45)	21 (37,50)
BFI moderate/severe	59 (47,97)	33 (49,25)	26 (46,43)
<b>SIC</b>			
0	60 (48,78)	36 (53,73)	24 (42,86)
1	46 (37,40)	26 (38,81)	20 (35,71)
2+	17 (13,82)	5 (7,46)	12 (21,43)
<b>PS abnormal</b>	16 (13,01)	4 (5,97)	12 (21,43)
<b>ASA 3/4</b>	66 (53,66)	28 (42,42)	38 (57,58)
<b>VES13 vulnerable</b>	53 (43,09)	29 (43,28)	24 (42,86)
<b>GFI frail</b>	65 (52,85)	36 (53,73)	29 (51,79)



**Figura 10.** Distribuzione delle principali comorbidità riscontrate nella popolazione oggetto di studio (y, numero di soggetti; x, comorbidità specifiche).

Considerando i domini propri del CGA, un totale 24 individui arruolati nello studio (19,51%) erano caratterizzati dall'assenza di domini alterati, 55 (44,72%) da 1 o 2 domini alterati, 27 (21,95%) da 3 o 4 domini alterati, 17 (13,82%) da un numero pari o superiore a 5 domini alterati. Differenze si sono riscontrate nella distribuzione dei pazienti appartenenti a quest'ultima categoria quando confrontati i pazienti sottoposti a intervento per malignità a sede superficiale con coloro sottoposti a intervento per malignità a localizzazione addominale. La quota preponderante di individui appartenenti alla classe caratterizzata da un numero pari o superiore a 5 domini alterati si sono identificati tra coloro sottoposti a intervento per malignità a localizzazione addominale (70,59% vs. 29,41%) (tabella 8).

**Tabella 8.** Numero cumulativo di anomalie nei domini indagati durante la valutazione multidimensionale geriatrica.

N. of impairments in CGA domains	N. (%)	Superficial	Abdominal
0	24 (19,51)	13 (54,17)	11 (45,83)
1-2	55 (44,72)	34 (61,82)	21 (38,18)
3-4	27 (21,95)	15 (55,56)	12 (44,44)
≥5	17 (13,82)	5 (29,41)	12 (70,59)

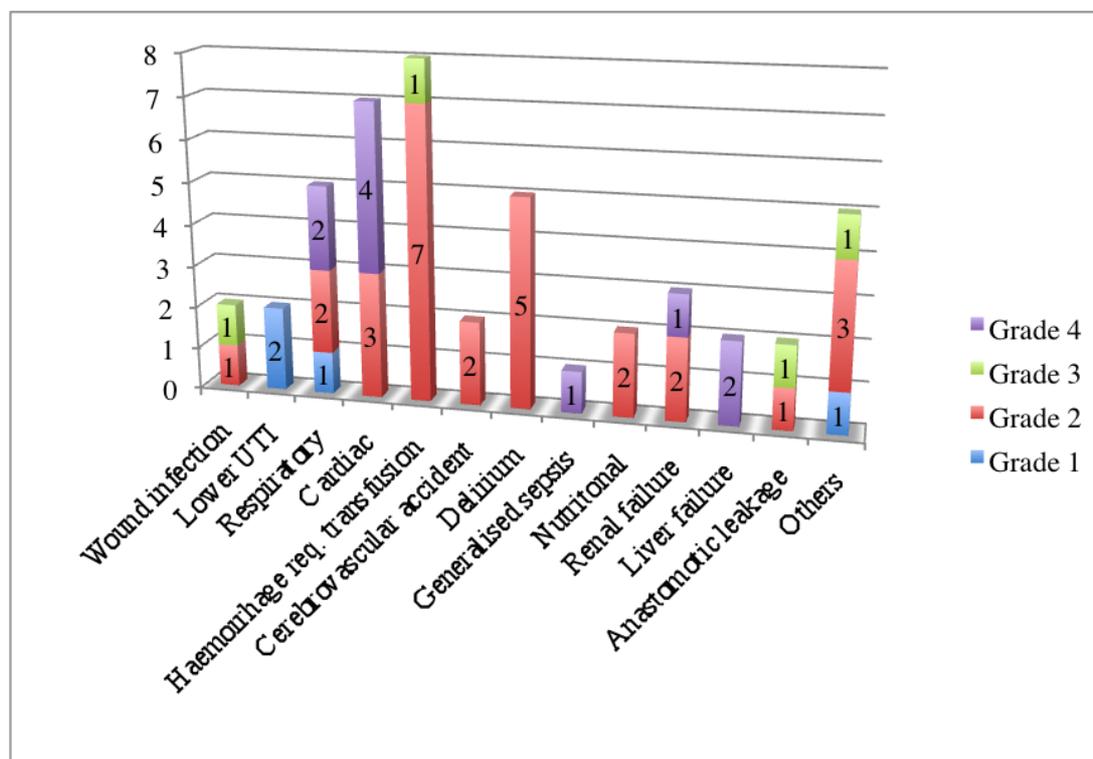
L'analisi condotta per valutare l'efficacia dei sistemi ECOG *Performance Status* e/o ASA nell'identificare alterazioni ed anomalie nei molteplici domini indagati dalla valutazione multidimensionale ha condotto ai seguenti risultati: tra i pazienti classificati con PS o ASA normali, una media di, rispettivamente, 28,2 (26,37%) e 12,8 (23,01%) avevano ulteriori domini alterati; tra coloro aventi entrambi gli aspetti classificati come normali, una media di 10,5 (20,29%) sono risultati caratterizzati dalla presenza di alterazioni in altri domini indagati nella valutazione multidimensionale geriatrica (tabella 9).

**Tabella 9.** Alterazioni di domini riscontrate in pazienti caratterizzati rispettivamente da PS normale, ASA normale, PS e ASA normali.

	PS normal	ASA normal	ASA&PS normal
<b>Components of CGA</b>			
MMSE abnormal	18 (16,82%)	8 (14,04%)	7 (13,46%)
ADL dependent	12 (11,21%)	7 (12,28%)	5 (9,62%)
IADL dependent	31 (28,97%)	13 (22,81%)	10 (19,23%)
GDS depressed	30 (28,04%)	16 (28,07%)	12 (23,08%)
TUG impaired	10 (9,35%)	5 (8,77%)	1 (1,92%)
NRS abnormal	18 (16,82%)	9 (15,79%)	7 (13,46%)
BFI moderate/severe	47 (43,93%)	22 (38,60%)	17 (32,69%)
<b>VES-13 vulnerable</b>	37 (34,58%)	20 (35,09%)	16 (30,77%)
<b>GFI frail</b>	51 (47,66%)	25 (43,86%)	20 (38,46%)

## Complicanze a 30 giorni

Si sono riscontrate un numero totale di 47 complicanze, di cui 32 di grado minore (I e II secondo la classificazione di Clavien-Dindo) e 15 di grado maggiore (III, IV, V secondo la classificazione di Clavien-Dindo). Un numero pari a 28 pazienti (22,76%) ha avuto almeno una complicanza, tra questi, 11 (39,28%) hanno avuto una complicanza maggiore. La complicanza di grado I più frequente è stata l'infezione delle vie urinarie/ritenzione urinaria (2; 4,26%); tra le complicanze di grado II le più frequenti sono state l'emorragia richiedente trasfusione ematica (7; 14,89%), il delirium trattato con terapia farmacologica (5; 10,64%), tachiaritmie trattate con terapia farmacologica (3; 6,38%); tra le complicanze maggiori quelle maggiormente riscontrate sono state insufficienza cardiaca (4; 8,51%), respiratoria (2; 4,26%), epatica (2; 4,26%), accompagnate da infezioni della ferita (1; 2,13%) e deiscenza anastomotica (1; 2,13%) richiedenti un trattamento invasivo (figura 11). L'unico decesso (grado V secondo la classificazione di Clavien-Dindo) è avvenuto per insufficienza epatica in un paziente di 85 anni di età sottoposto ad emicolectomia destra per tumore neuroendocrino in stadio avanzato.



**Figura 11.** Istogramma rappresentante le tipologie, la frequenza ed il grado delle complicanze avvenute nella coorte di pazienti in esame (y, numero di complicanze; x, complicanze specifiche)

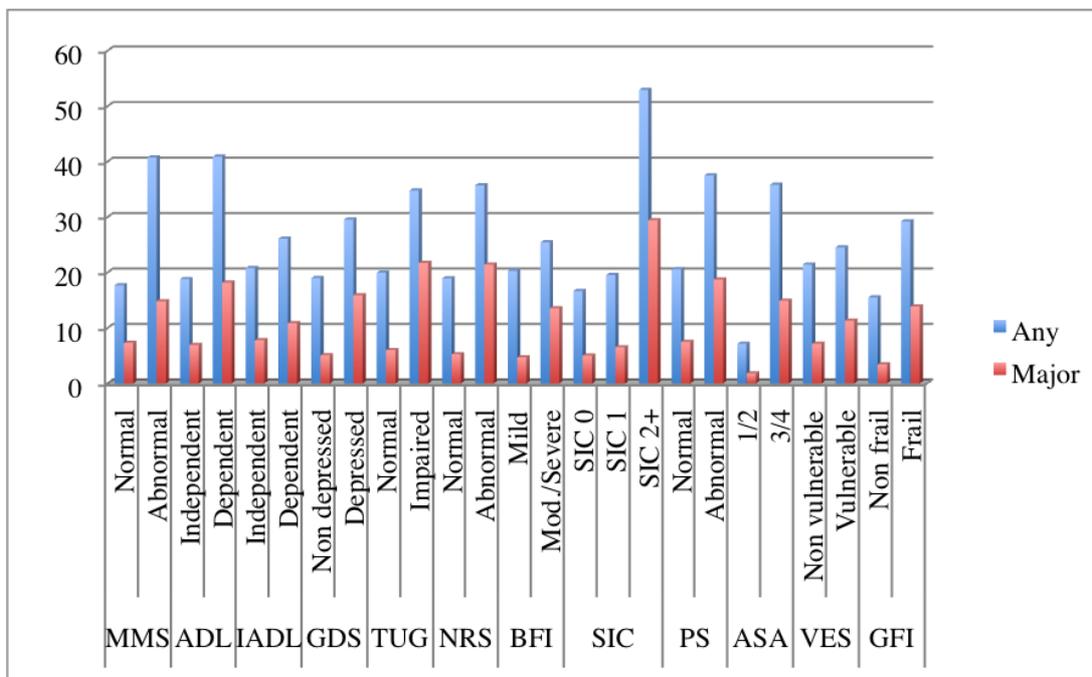
L'insorgenza di almeno una complicanza post-operatoria si è verificata meno frequentemente nei pazienti sottoposti a interventi per malignità in sede superficiale rispetto ai candidati a chirurgia elettiva per malignità in sede addominale (rispettivamente, 5,97% *vs.* 42,86%;  $p < 0,05$ ). In proporzione, una maggiore quota di uomini ha sviluppato almeno una complicanza rispetto alle pazienti di sesso femminile (rispettivamente, 45,16% *vs.* 15,22%;  $p < 0,05$ ). Quando comparati i diversi gruppi di età e i diversi stadi della neoplasia, non è stata rilevata significativa differenza tra coloro che hanno sviluppato almeno una complicanza ( $p > 0,05$ ). Simili distribuzioni si sono osservate quando considerata esclusivamente l'occorrenza di complicanze maggiori: esse si sono verificate meno frequentemente nei pazienti sottoposti a interventi per malignità in sede superficiale rispetto ai candidati a chirurgia elettiva per malignità in sede addominale (rispettivamente, 2,99% *vs.* 16,07%;  $p < 0,05$ ); un maggiore numero di uomini ha sviluppato complicanze maggiori rispetto alle pazienti di sesso femminile (rispettivamente, 5,43% *vs.* 19,35%;  $p\text{-Value} < 0,05$ ). Quando comparati i diversi gruppi di età e i diversi stadi della neoplasia, non è stata rilevata significativa differenza tra coloro che hanno sviluppato complicanze maggiori ( $p > 0,05$ ) (tabella 10).

**Tabella 10.** Associazione tra età, sesso, localizzazione della malignità, stadio del tumore e evenienza di complicanze (*any* e *major*).

	Tot.	Any	p-Value	Major	p-Value
<b>Age</b>			0,099		0,160
70-75	43 (34,96)	5 (17,86)		1 (2,33)	
76-80	27 (28,46)	8 (28,57)		4 (11,43)	
81-85	30 (24,39)	10 (35,71)		5 (16,67)	
85+	15 (12,20)	5 (17,86)		1 (6,67)	
<b>Sex</b>			0,001		0,029
Female	92 (74,80)	14 (15,22)		5 (5,43)	
Male	31 (25,20)	14 (45,16)		6 (19,35)	
<b>Tumor location</b>			0,0001		0,022
Superficial	67 (54,47)	4 (5,97)		2 (2,99)	
Abdominal	56 (45,53)	24 (42,86)		9 (16,07)	
<b>Tumor stage</b>			0,267		0,270
Tis / Stage 1	29 (23,58)	4 (13,79)		3 (10,34)	
Stage 2	52 (42,28)	11 (21,15)		2 (3,85)	
Stage 3/4	40 (32,52)	13 (32,50)		6 (15,00)	
Undefined	2 (1,63)	0 (0,00)		0 (0,00)	

Per la vasta maggioranza degli strumenti utilizzati nella valutazione multidimensionale pre-operatoria, in proporzione erano presenti un numero superiore di complicanze in coloro che avevano riportato anomalie in un determinato aspetto (figura 12). L'insorgenza di almeno una complicanza post-operatoria si è verificata più frequentemente e significativamente nei pazienti con MMSE anormale rispetto a coloro che avevano ottenuto un punteggio normale (rispettivamente, 40,74% vs. 17,71%;  $p < 0,05$ ). La medesima affermazione è vera inoltre per altri domini quali ADL (dipendenti 40,91% vs. indipendenti 18,81%;  $p < 0,05$ ), NRS (anormale 35,71% vs. normale 18,95%;  $p < 0,05$ ), ASA (3/4 37,31% vs. 1/2 5,36%;  $p < 0,05$ ), GFI (fragili 29,23% vs. non fragili 15,52%;  $p < 0,05$ ), SIC (0 16,67%; 1 19,57%; 2+ 52,94%;  $p < 0,05$ ). Quando

considerati IADL, GDS, PS, TUG, BFI, VES-13 non sono state rilevate significative differenza circa l'insorgenza di qualsiasi complicanza tra coloro che avevano alterati tali domini e coloro definiti normali ( $p > 0,05$ ). L'insorgenza di complicanze maggiori si è verificata più frequentemente e significativamente nei pazienti con i seguenti aspetti alterati: GDS (depresso 15,91% vs. non depresso 5,06%;  $p < 0,05$ ), TUG (anormale 21,74% vs. normale 6%;  $p < 0,05$ ), NRS (anormale 21,43% vs. normale 5,26%;  $p < 0,05$ ), ASA (3/4 15,15% vs. 1/2 1,75%;  $p < 0,05$ ), GFI (fragili 13,85% vs. non fragili 3,45%;  $p < 0,05$ ), SIC (0 5%; 1 6,52%; 2+ 29,41%;  $p < 0,05$ ). Quando considerati MMSE, ADL, IADL, BFI, VES-13 non sono state rilevate significative differenze circa l'evenienza di complicanze maggiori tra coloro che avevano alterati tali domini e coloro definiti normali ( $p > 0,05$ ) (tabella 11).



**Figura 12.** Rapporto tra insorgenza di complicanze (*any* e *major*) e domini indagati dalla valutazione multidimensionale (y, percentuali di individui rispetto al totale di pazienti identificati normali o anormali nei rispettivi domini). Si evince dal grafico che, in proporzione, risultano presenti un numero superiore di complicanze in coloro che hanno riportato anomalità in un determinato dominio.

**Tabella 11.** Strumenti utilizzati per la valutazione multidimensionale e evenienza di complicanze (*any* e *major*).

	Tot.	Any	p-Value	Major	p-Value
<b>CGA components</b>					
MMSE			0,012		0,255
Normal	96 (78,05)	17 (17,71)		7 (7,29)	
Abnormal	27 (21,95)	11 (40,74)		4 (14,81)	
ADL			0,025		0,108
Independent	101 (82,11)	19 (18,81)		7 (6,93)	
Dependent	22 (17,89)	9 (40,91)		4 (18,18)	
IADL			0,497		0,745
Independent	77 (62,60)	16 (20,78)		6 (7,79)	
Dependent	46 (37,40)	12 (26,09)		5 (10,87)	
GDS			0,181		0,054
Non-depressed	79 (64,23)	15 (18,99)		4 (5,06)	
Depressed	44 (35,77)	13 (29,55)		7 (15,91)	
TUG			0,127		0,032
Normal	100 (81,30)	20 (20)		6 (6,00)	
Impaired	23 (18,70)	8 (34,78)		5 (21,74)	
NRS			0,063		0,017
Normal	95 (77,24)	18 (18,95)		5 (5,26)	
Abnormal	28 (22,76)	10 (35,71)		6 (21,43)	
BFI			0,499		0,116
Mild	64 (52,03)	13 (20,31)		3 (4,69)	
Moderate/Severe	59 (47,97)	15 (25,42)		8 (13,56)	
SIC			0,006		0,018
0	60 (48,78)	10 (16,67)		3 (5,00)	
1	46 (37,40)	9 (19,57)		3 (6,52)	
2+	17 (13,82)	9 (52,94)		5 (29,41)	
<b>PS</b>			0,132		0,155
Normal	107 (86,99)	22 (20,56)		8 (7,48)	
Abnormal	16 (13,01)	6 (37,50)		3 (18,75)	

<b>ASA</b>			0,0001		0,01
1/2	57 (46,34)	4 (7,02)		1 (1,75)	
3/4	66 (53,66)	24 (36,36)		10 (15,15)	
<b>VES 13</b>			0,685		0,528
Non-vulnerable	70 (56,91)	15 (21,43)		5 (7,14)	
Vulnerable	53 (43,09)	13 (24,53)		6 (11,32)	
<b>GFI</b>			0,070		0,058
Non-frail	58 (47,15)	9 (15,52)		2 (3,45)	
Frail	65 (52,85)	19 (29,23)		9 (13,85)	

La tabella 12 mostra i risultati delle regressioni logistiche uni e multivariate: dopo aver aggiustato gli *odds ratios* derivanti dall'analisi univariata per età, sesso, BMI e sede della neoplasia (surrogato di severità chirurgica) l'unica variabile significativamente associata alla presenza di qualsiasi complicanza è risultata essere l'appartenenza alla classe ASA 3/4 (OR 5,36; 95% CI 1,56-18,33;  $p < 0,05$ ). Tuttavia, nonostante l'associazione non raggiunga la significatività statistica, un aumentato rischio di insorgenza di qualsiasi complicanza sembra correlare anche con l'appartenenza alle classi GFI *frail* (OR 2,54; 95% CI 0,87-7,35;  $p < 0,1$ ) o SIC 2+ (OR 3,54; 95% CI 0,89-13,93;  $p < 0,1$ ). Ragionando in termini di complicanze maggiori, l'appartenenza alla classe GFI *frail* risulta l'unica variabile significativamente associata alla loro presenza (OR 5,62; 95% CI 1,02-30,79;  $p < 0,05$ ). Tuttavia, nonostante l'associazione non raggiunga la significatività statistica, un aumentato rischio di complicanze maggiori sembra correlare anche con anormalità nei domini TUG (OR 4,96; 95% CI 0,94-26,13;  $p < 0,1$ ), NRS (OR 4,88; 95% CI 0,92-25,63;  $p < 0,1$ ), ASA (OR 6,93; 95% CI 0,81-59,25;  $p < 0,01$ ), BFI (OR 3,94; 95% CI 0,86-17,93;  $p < 0,1$ ), o con l'appartenenza alla categoria SIC2+ (OR 4,61; 95% CI 0,84-25,22;  $p < 0,1$ ).

**Tabella 12.** Associazione tra anormalità riportate nei singoli strumenti utilizzati per la valutazione multidimensionale preoperatoria e evenienza di complicanze (*any* e *major*).

	Crude		Adjusted	
	OR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value
<b>Any complication</b>				
MMSE abnormal	3,19 (1,26-8,09)	0,014	1,48 (0,43-5,02)	0,527
ADL dependent	2,98 (1,11-8,00)	0,03	2,57 (0,76-8,66)	0,126
IADL dependent	1,34 (0,57-3,17)	0,498	0,90 (0,28-2,92)	0,869
GDS depressed	1,78 (0,75-4,21)	0,184	1,18 (0,41-3,42)	0,751
TUG impaired	2,13 (0,79-5,73)	0,133	1,45 (0,40-5,28)	0,57
NRS impaired	2,37 (0,93-6,01)	0,067	1,30 (0,35-4,71)	0,689
BFI moderate/severe	1,33 (0,57-3,11)	0,5	1,31 (0,48-3,57)	0,593
<b>SIC</b>				
0	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
1	1,21 (0,44-3,29)	0,7	0,97 (0,30-3,10)	0,968
2+	5,62 (1,74-18,11)	0,004	3,54 (0,89-13,93)	0,07
ASA 3/4	7,57 (2,43-23,51)	0,0001	5,36 (1,56-18,33)	0,007
PS abnormal	2,31 (0,75-7,07)	0,14	0,78 (0,19-3,19)	0,737
VES13 vulnerable	1,19 (0,51-2,77)	0,685	0,55 (0,15-1,99)	0,367
GFI frail	2,24 (0,92-5,47)	0,074	2,54 (0,87-7,35)	0,085
<b>Major complications</b>				
MMSE abnormal	2,21 (0,59-8,20)	0,236	1,00 (0,19-5,22)	0,998
ADL dependent	2,98 (0,79-11,25)	0,107	2,73 (0,60-12,40)	0,193
IADL dependent	1,44 (0,41-5,02)	0,564	0,87 (0,18-4,20)	0,869
GDS depressed	3,54 (0,97-12,88)	0,054	3,37 (0,78-14,52)	0,102
TUG impaired	4,35 (1,19-15,80)	0,025	4,96 (0,94-26,13)	0,059
NRS impaired	4,90 (1,37-17,56)	0,014	4,88 (0,92-25,63)	0,061
BFI moderate/severe	3,18 (0,80-12,65)	0,099	3,94 (0,86-17,93)	0,076

SIC				
0	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
1	1,32 (0,25-6,89)	0,738	1,02 (0,17-5,90)	0,980
2+	7,91 (1,66-37,70)	0,009	4,61 (0,84-25,22)	0,078
ASA 3/4	10,65 (1,23-80,74)	0,031	6,93 (0,81-59,25)	0,077
PS abnormal	2,85 (0,67-12,14)	0,155	1,43 (0,26-7,80)	0,674
VES13 vulnerable	1,65 (0,47-5,76)	0,425	1,33 (0,24-7,37)	0,737
GFI frail	4,5 (0,93-21,76)	0,061	5,62 (1,02-30,79)	0,047

L'insorgenza di almeno una complicanza post-operatoria si è verificata in maniera progressivamente più frequente nei pazienti caratterizzati da un numero via via maggiore di alterati domini propri del CGA. Tale insorgenza è variata dal 16,67% in coloro caratterizzati da assenti alterazioni, al 47,06% in coloro caratterizzati dalla presenza sincrona di un numero pari o maggiore a 5 domini alterati ( $p < 0,05$ ). Una simile tendenza è stata dimostrata quando considerate le complicanze maggiori: la presenza di complicanze maggiori è variata dal 4,17% tra coloro caratterizzati da assenti alterazioni nei domini propri del CGA, al 45,45% in coloro caratterizzati dalla presenza sincrona di un numero pari o maggiore a 5 domini alterati ( $p < 0,05$ ) (tabella 13). La tabella 14 mostra i risultati delle regressioni logistiche multivariate: dopo aver aggiustato gli *odds ratios* derivanti dall'analisi univariata per età, sesso, BMI e sede della neoplasia (surrogato di severità chirurgica), l'effetto cumulativo di molteplici anomalie nei domini selezionati è risultato significativamente associato allo sviluppo di complicanze maggiori (OR 1,72; 95% CI 1,12-2,63;  $p < 0,05$ ) (tabella 14).

**Tabella 13.** Correlazione tra numero cumulativo di domini alterati della valutazione geriatrica multidimensionale e evenienza di complicanze (*any* e *major*).

Cumulative number of impairments in CGA domains					
	N. (%)	Any	p-Value	Major	p-Value
<b>N. of impairments</b>			0,035		0,003
0	24 (19,51)	4 (16,67)		1 (4,17)	
1-2	55 (44,72)	8 (14,55)		1 (9,09)	
3-4	27 (21,95)	8 (29,63)		4 (36,36)	
≥5	17 (13,82)	8 (47,06)		5 (45,45)	

**Tabella 14.** Effetto cumulativo di domini alterati della valutazione geriatrica multidimensionale sull'evenienza di complicanze (*any* e *major*).

	N. (%)	Crude OR	p-Value	Adjusted OR	p-Value
Any	28 (22,76)	1,37 (1,10-1,71)	0,004	1,22 (0,91-1,64)	0,172
Major	11 (8,94)	1,62 (1,18-2,21)	0,002	1,72 (1,12-2,63)	0,012

### Durata estesa di degenza

Come prevedibile, la mediana di degenza dei pazienti candidati a chirurgia per malignità a sede superficiale (principalmente per carcinoma mammario) è risulta minore rispetto a quella ottenuta per coloro sottoposti ad intervento chirurgico per malignità a localizzazione addominale (rispettivamente, 2 giorni *vs.* 9 giorni). Differenze nella durata media di degenza sono state osservate tra i sessi (rispettivamente, 11,19±7,89 giorni per gli uomini *vs.* 4,02±4,05 giorni per le donne). Pazienti diagnosticati con neoplasie in stadi avanzati hanno avuto una mediana di degenza più estesa rispetto a coloro con neoplasie in stadi minori (1 giorno per neoplasie in stadio I *vs.* 12 giorni per neoplasie in stadio IV). La durata estesa di degenza si è verificata meno frequentemente nei pazienti sottoposti ad interventi per malignità in sede superficiale rispetto ai candidati a chirurgia elettiva per malignità in sede addominale (rispettivamente, 8,96% *vs.* 41,07%;  $p < 0,05$ ). In proporzione, una maggiore quota di uomini ha

avuto una durata estesa di degenza rispetto alle pazienti di sesso femminile (rispettivamente, 45,16% vs. 16,30%;  $p < 0,05$ ). Una quota maggiore di pazienti aventi neoplasie avanzate ha avuto una durata estesa di degenza rispetto a coloro diagnosticati con neoplasie in stadi minori (stadio 0/1, 10,34%; stadio 2, 11,54%; stadio 3/4, 47,5%;  $p < 0,05$ ). Quando comparati i diversi gruppi di età, i pazienti aventi un'età compresa tra i 70 e i 75 anni hanno avuto una durata estesa di degenza meno frequentemente rispetto ai pazienti di età superiore (rispettivamente, 6,97% vs. 32,5%,  $p < 0,05$ ); nessuna significativa differenza è stata rilevata confrontando i pazienti appartenenti alle fasce di età superiori (tabella 15).

**Tabella 15.** Associazione tra età, sesso, localizzazione della malignità, stadio del tumore e durata estesa di degenza.

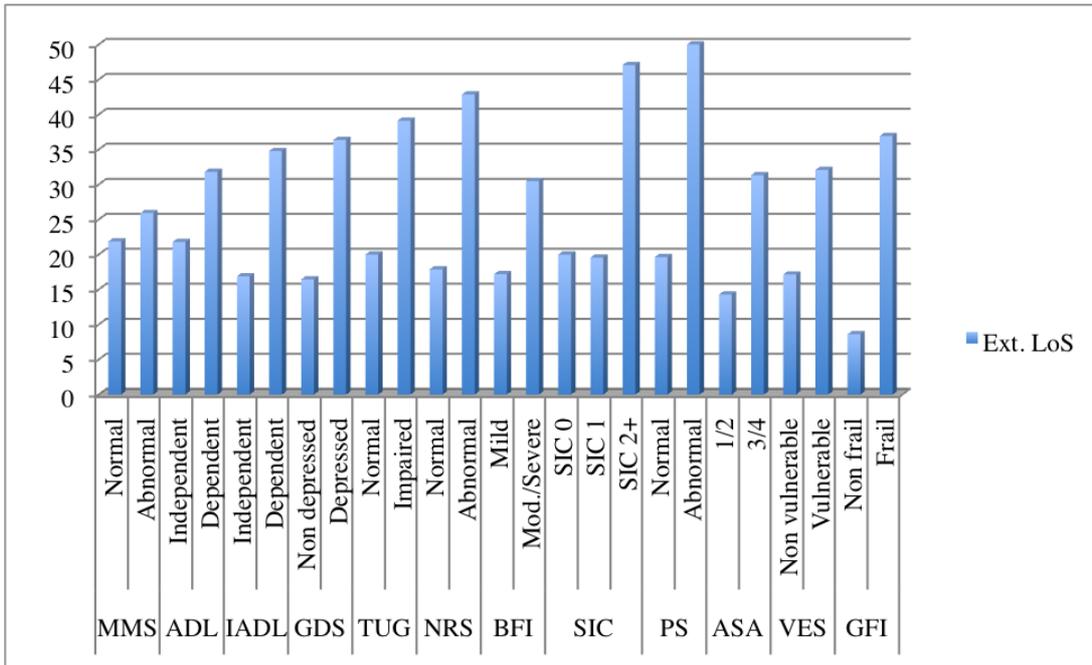
	Tot.	Ext. LoS	p-Value
<b>Age</b>			0,008
70-75	43 (34,96)	3 (6,98)	
76-80	35 (28,46)	11 (31,43)	
81-85	30 (24,39)	10 (33,33)	
85+	15 (12,20)	5 (33,33)	
<b>Sex</b>			0,001
Female	92 (74,80)	15 (16,30)	
Male	31 (25,20)	14 (45,16)	
<b>Tumor location</b>			0,0001
Superficial	67 (54,47)	6 (8,96)	
Abdominal	67 (54,47)	23 (41,07)	
<b>Tumor stage</b>			0,0001
Tis / Stage 1	29 (23,58)	3 (10,34)	
Stage 2	52 (42,28)	6 (11,54)	
Stage 3/4	40 (32,52)	19 (47,50)	
Undefined	2 (1,63)	1 (50,00)	

Per la vasta maggioranza degli strumenti utilizzati, in proporzione erano presenti un numero superiore di durate estese di degenza in coloro che avevano riportato anomalie in un determinato aspetto (figura 13). La presenza di durata estesa di degenza si è verificata più frequentemente e significativamente nei pazienti con IADL anormale rispetto a coloro che avevano ottenuto un punteggio normale (rispettivamente, 34,78% vs. 16,88%;  $p < 0,05$ ). La medesima affermazione è vera inoltre per altri domini quali GDS (depressi 36,36% vs. non depressi 16,46%;  $p < 0,05$ ), PS (anormale 50,00% vs. normale 19,63%;  $p < 0,05$ ), ASA (3/4 31,82% vs. 1/2 14,04%;  $p < 0,05$ ), TUG (anormale 39,13% vs. normale 20,00%;  $p < 0,05$ ), NRS (anormale 42,86% vs. normale 17,89%;  $p < 0,05$ ), GFI (fragili 36,92% vs. non fragili 8,62%;  $p < 0,05$ ), SIC (0 20,00%; 1 19,57%; 2+ 47,06%;  $p < 0,05$ ). Quando considerati MMSE, ADL, BFI, VES-13 non sono state rilevate significative differenze circa l'evenienza di durata estesa di degenza tra coloro che avevano alterati domini e coloro definiti normali ( $p > 0,05$ ) (tabella 16).

**Tabella 16.** Strumenti utilizzati per la valutazione multidimensionale e evenienza di durata estesa di degenza (*extended LoS*).

	Tot.	Ext. LoS	p-Value		Tot.	Ext. LoS	p-Value
<b>CGA</b>				<b>BFI</b>			0,082
MMSE			0,402	Mild	64 (52,03)	11 (17,19)	
Normal	96 (78,05)	21 (21,88)		Moderate/Sev.	59 (47,97)	18 (30,51)	
Abnormal	27 (21,95)	7 (31,82)		<b>SIC</b>			0,049
ADL			0,315	0	60 (48,78)	12 (20,00)	
Independent	101 (82,11)	22 (21,78)		1	46 (37,40)	9 (19,57)	
Dependent	22 (17,89)	7 (31,82)		2+	17 (13,82)	8 (47,06)	
<b>IADL</b>			0,024	<b>ASA</b>			0,021
Independent	77 (62,60)	13 (16,88)		1/2	57 (46,34)	8 (14,04)	
Dependent	46 (37,40)	16 (34,78)		3/4	66 (53,66)	21 (31,82)	
<b>GDS</b>			0,013	<b>PS</b>			0,008
Non-depr.	79 (64,23)	13 (16,46)		Normal	107 (86,99)	21 (19,63)	
Depressed	44 (35,77)	16 (36,36)		Abnormal	16 (13,01)	8 (50,00)	
<b>TUG</b>			0,05	<b>VES 13</b>			0,053
Normal	100 (81,30)	20 (20)		Non-vulnerable	70 (56,91)	12 (17,14)	
Impaired	23 (18,70)	9 (39,13)		Vulnerable	53 (43,09)	17 (32,08)	

NRS			0,006	GFI			0,0001
Normal	95 (77,24)	17 (17,89)		Non-frail	58 (47,15)	5 (8,62)	
Abnormal	28 (22,76)	12 (42,86)		Frail	65 (52,85)	24 (36,92)	



**Figura 13.** Rapporto tra evenienza di durata estesa di degenza (*extended LoS*) e domini indagati dalla valutazione multidimensionale (y, percentuali di individui rispetto al totale di pazienti identificati normali o anormali nei rispettivi domini). Si evince dal grafico che, in proporzione, la durata estesa di degenza si è verificata più frequentemente in coloro che hanno riportato anomalità in un determinato dominio.

La tabella 17 mostra i risultati delle regressioni logistiche univariate e multivariate: nel modello univariato l'anormalità dei domini IADL, GDS, PS, NRS, ASA, GFI, o l'appartenenza alla categoria SIC 2+ sono risultate significativamente associate alla durata estesa di degenza. Dopo aver aggiustato gli *odds ratios* per età, sesso, BMI e sede della neoplasia (surrogato di severità chirurgica) l'unica variabile significativamente associata alla presenza di durata estesa di degenza è risultata essere l'appartenenza alla classe GFI *frail* (OR 9,91; 95% CI 2,79-35,13;  $p < 0,05$ ). Tuttavia, nonostante l'associazione non raggiunga la significatività statistica, un aumentato

rischio di incorrere in una durata estesa di degenza sembra correlare anche con anomalie nei domini GDS (OR 2,41; 95% CI 0,88-6,59;  $p < 0,1$ ), NRS (OR 3,05; 95% CI 0,84-11,07;  $p < 0,1$ ) e BFI (OR 2,40; 95% CI 0,89-6,48;  $p < 0,1$ ).

**Tabella 17.** Associazione tra anomalie riportate nei singoli domini indagati durante la valutazione multidimensionale e durata estesa di degenza.

	N. (%)	Crude		Adjusted	
		OR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value
<b>CGA</b>					
MMSE abnormal	27 (21,95)	1,50 (0,57-3,91)	0,404	0,41 (0,11-1,52)	0,187
ADL dependent	22 (17,89)	1,67 (0,60-4,61)	0,318	1,13 (0,34-3,72)	0,835
IADL dependent	46 (37,40)	2,62 (1,12-6,14)	0,026	2,45 (0,80-7,46)	0,114
GDS depressed	44 (35,77)	2,90 (1,23-6,82)	0,015	2,41 (0,88-6,59)	0,086
TUG impaired	23 (18,70)	2,57 (0,97-6,78)	0,056	1,88 (0,40-5,28)	0,302
NRS impaired	28 (22,76)	3,44 (1,37-8,58)	0,008	3,05 (0,84-11,07)	0,090
BFI moderate/severe	59 (47,97)	2,11 (0,90-4,96)	0,85	2,40 (0,89-6,48)	0,083
<b>SIC</b>					
0	60 (48,78)	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
1	46 (37,40)	0,97 (0,37-2,55)	0,956	0,68 (0,22-2,06)	0,503
2+	17 (13,82)	3,55 (1,13-11,15)	0,030	1,87 (0,51-6,87)	0,344
<b>PS abnormal</b>	16 (13,01)	4,09 (1,37-12,17)	0,011	1,97 (0,53-7,29)	0,306
<b>ASA 3/4</b>	66 (53,66)	2,85 (1,15-7,09)	0,024	1,70 (0,61-4,71)	0,300
<b>VES 13 vulnerable</b>	53 (43,09)	2,28 (0,97-5,32)	0,056	1,95 (0,59-6,44)	0,273
<b>GFI frail</b>	65 (52,85)	6,20 (2,17-17,66)	0,001	9,91 (2,79-35,13)	0,0001

L'evenienza di durata estesa di degenza si è verificata in maniera progressivamente più frequente nei pazienti caratterizzati da un numero via via maggiore di alterati domini propri del CGA. La presenza di durata estesa di degenza è variata dal 16,67% tra coloro caratterizzati da assenti alterazioni nei domini propri del CGA, al 52,94% in coloro caratterizzati dalla presenza sincrona di un numero pari o maggiore a 5 domini alterati ( $p < 0,05$ ) (tabella 18). La

tabella 19 mostra i risultati delle regressioni logistiche multivariate: dopo aver aggiustato l'*odds ratio* derivante dall'analisi univariata per età, sesso, BMI e sede della neoplasia (surrogato di severità chirurgica), l'effetto cumulativo di molteplici anomalie nei domini selezionati è risultato significativamente associato all'evenienza di durata estesa di degenza (OR 1,33; 95% CI 1,00-1,78;  $p < 0,05$ ) (tabella 19).

**Tabella 18.** Correlazione tra numero cumulativo di domini alterati della valutazione geriatrica multidimensionale e evenienza di durata estesa di degenza (*extended LoS*)

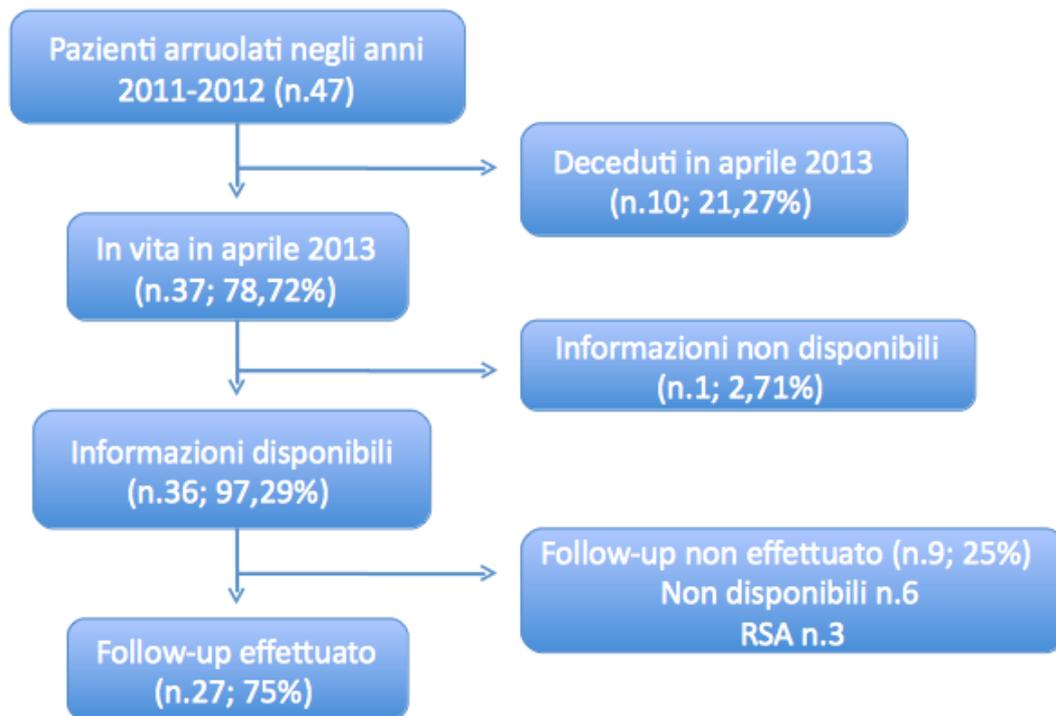
Cumulative number of impairments in CGA domains			
	N. (%)	Extended LoS	p-Value
<b>N. of impairments</b>			0,0001
0	24 (19,51)	4 (16,67)	
1-2	55 (44,72)	5 (9,09)	
3-4	27 (21,95)	11 (40,74)	
≥5	17 (13,82)	9 (52,94)	

**Tabella 19.** Effetto cumulativo di domini alterati della valutazione geriatrica multidimensionale sull'evenienza di durata estesa di degenza (*extended LoS*).

	N. (%)	Crude OR	p-Value	Adjusted OR	p-Value
<b>Ext. LoS</b>	29 (23,57)	1,45 (1,16-1,81)	0,001	1,33 (1,00-1,78)	0,048

### Risultati a lunga distanza

Dei 47 pazienti arruolati durante gli anni 2011-2012, 10 (21,27%) sono risultati registrati come deceduti nell'anagrafe tributaria e 37 (78,72%) sono risultati in vita. Fra questi ultimi, dopo aver ottenuto informazioni circa il recapito telefonico in oltre il 97%, si è effettuata una visita di controllo in numero 27 pazienti (75%); in 9 (25%) degli individui di cui si disponeva di recapito telefonico non è stato possibile effettuare la visita di *follow-up*.



**Figura 14.** Selezione dei partecipanti alla visita di controllo a distanza.

Coloro che hanno effettuato il controllo avevano un'età media di  $79,18 \pm 4,25$  anni di età, vivevano autonomamente e indipendentemente nel 70,37%, non erano in possesso di nessuna licenza scolastica nel 74,07%, e erano stati sottoposti ad intervento chirurgico per malignità in sede addominale nel 44,44%. Un totale di 7 (25,92%) pazienti aveva subito un ulteriore ricovero nel periodo intercorso, e 3 (11,11%) avevano subito un ulteriore intervento chirurgico; per entrambi gli eventi il motivo era da attribuire alla neoplasia per la quale erano stati arruolati originariamente nello studio solamente nel 3,7%. Oltre il 96% dei pazienti intervistati, al momento della visita, era libero da malattia o negativo per progressione all'ultimo controllo *imaging* (tabella 20). Una media di  $7 \pm 5,56$  individui ( $25,92 \pm 20,62\%$ ) erano caratterizzati da almeno un dominio appartenente alla valutazione multidimensionale alterato: GFI, BFI, IADL, GDS, VES-13, MMSE, TUG, PS, ADL sono risultati anormali rispettivamente nel 62,96%, 55,56%, 37,04, 33,33%, 29,63%, 29,63%, 11,11%, 11,11%, 7,41% dei soggetti. Un totale di 7 pazienti (25,93%) appartenevano alla classe di Satariano I e 2 (7,41%) alla classe II (tabella 21). Quando comparati i risultati ottenuti dagli stessi individui pre-operatoriamente con quelli derivanti dalla valutazione post-operatoria, in proporzione si è osservata una

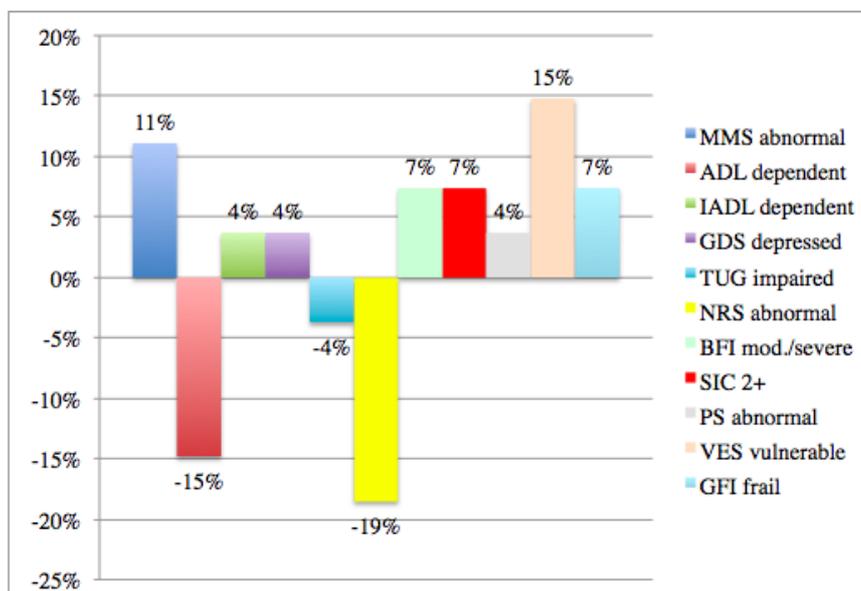
riduzione della percentuale dei pazienti aventi ADL (differenza, -15%), NRS (differenza, -19%), TUG (differenza, -4%) anormali; al contrario, la percentuale di anormalità dei domini MMSE (differenza, +11%), IADL (differenza, +4%), GDS (differenza, +4%), BFI (differenza, +7%), PS (differenza, +4%), VES (differenza, +15%), GFI (differenza, +7%) è aumentata (figura 15).

**Tabella 20.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti richiamati alla visita di controllo a distanza dall'intervento chirurgico.

<b>Demographics</b>	<b>N. (%)</b>	<b>Clinical characteristics</b>	<b>N. (%)</b>
<b>Living situation</b>		<b>Type of surgery</b>	
Assisted	8 (29,63%)	Superficial	15 (55,56)
Independent	19 (70,37%)	Abdominal	12 (44,44)
<b>Age</b>		<b>Intercurrent admissions</b>	
70-79	13 (48,15)	Tumor related	1 (3,70)
80+	14 (51,85)	Tumor unrelated	6 (22,22)
<b>Education grade</b>		<b>Intercurrent surgery</b>	
Low	20 (74,07)	Tumor related	1 (3,70)
Medium	5 (18,52)	Tumor unrelated	2 (7,40)
High	2 (7,41)	<b>Progression free</b>	26 (96,29)

**Tabella 21.** Risultati riportati nei domini della valutazione multidimensionale indagati durante la visita di controllo nel post-operatorio.

Domains	N. (%)		N. (%)
<b>CGA elements</b>		<b>BFI</b>	
MMSE		Mild	12 (44,44)
Normal	19 (70,37)	Moderate/Severe	15 (55,56)
Abnormal	8 (29,63)	<b>SIC</b>	
ADL		0	18 (66,67)
Independent	25 (92,59)	1	7 (25,93)
Dependent	2 (7,41)	2+	2 (7,41)
IADL		<b>PS</b>	
Independent	17 (62,96)	Normal	24 (88,89)
Dependent	10 (37,04)	Abnormal	3 (11,11)
GDS		<b>VES 13</b>	
Non-depressed	18 (66,67)	Non-vulnerable	19 (70,37)
Depressed	9 (33,33)	Vulnerable	8 (29,63)
TUG		<b>GFI</b>	
Normal	24 (88,89)	Non-frail	10 (37,04)
Impaired	3 (11,11)	Frail	17 (62,96)
NRS			
Normal	27 (100,00)		
Abnormal	0 (0,00)		



**Figura 15.** Variazioni percentuali nelle alterazioni dei domini indagati durante la valutazione multidimensionale: confronto fra risultati pre-operatori e post-operatori.

Le variazioni tra gli *scores* ottenuti dalle due valutazioni sono risultate significative al test t di Student per coppie corrispondenti nei seguenti quattro domini: MMSE (differenza media 0,814 ±1,52; p<0,05), PS (differenza media 0,44 ±0,64; p <0,05), NRS (differenza media 0,25 ±0,59; p <0,05), VES-13 (differenza media 0,77 ±0,97; p <0,05) (tabella 22).

**Tabella 22.** Variazioni osservate tra gli *scores* ottenuti dagli strumenti utilizzati nella valutazione multidimensionale: comparazione dei risultati pre-operatori e post-operatori.

Domains	Pre-op.	Post-op.	Mean diff. (s.d.)	p-Value
	Mean (s.d.)	Mean (s.d.)		
MMSE	26,81 ±3,29	26 ±3,58	-0,81 ±1,52	0,009
ADL	5,77 ±0,42	5,85 ±0,60	0,07 ±0,54	0,489
IADL	7,29 ±1,38	7,14 ±1,61	-0,14 ±1,48	0,608
GDS	3,55 ±2,67	4,11 ±4,11	0,55 ±1,70	0,33
TUG	11,6 ±5,40	12,5 ±7,03	0,95 ±3,94	0,24
BMI	25,62 ±3,99	26,07 ±3,90	0,44 ±1,71	0,19
NRS	0,25 ±0,59	0 ±0,00	-0,25 ±0,59	0,032
BFI	3,14 ±1,81	3,71 ±2,21	0,57 ±1,83	0,118
Comorbidities	2,74 ±1,37	2,88 ±1,86	0,14 ±1,45	0,602
PS	0,51 ±0,75	0,96 ±0,80	0,44 ±0,64	0,001
VES 13	1,88 ±2,17	2,66 ±2,49	0,77 ±0,97	0,0003
GFI	4,18 ±2,32	4,07 ±2,25	-0,11 ±1,67	0,732

La somministrazione del questionario EQ-5D-5L ha rilevato l'assenza di difficoltà nel camminare, nel lavarsi e vestirsi e nello svolgimento delle attività abituali rispettivamente nel 48,15%, 85,19%, 70,37% dei soggetti; l'assenza di ansia/depressione

è stata rilevata nel 37,04%, di dolore/fastidio nel 48,15% degli intervistati. Quando presenti, la vasta maggioranza dei disturbi riportati erano di grado lieve o moderato. Il punteggio assegnato con il fine di rappresentare lo stato di salute percepito (attraverso scala analogica visiva) è stato in media di 68,14 ±15,63 (mediana, 70; IQR, 50-70) (tabella 23).

**Tabella 23.** Risultati ottenuti dalla somministrazione dell'EQ-5D-5L.

EQ5D 5L – Part 1	Level 1, n. (%)	Level 2, n. (%)	Level 3, n. (%)	Level 4, n. (%)	Level 5, n. (%)
Mobility	13 (48,15)	6 (22,22)	5 (18,52)	3 (11,11)	0 (0,00)
Self-care	23 (85,19)	3 (11,11)	0 (0,00)	1 (3,70)	0 (0,00)
Usual activities	19 (70,37)	5 (18,52)	1 (3,70)	1 (3,70)	1 (3,70)
Pain/Discomfort	13 (48,15)	8 (29,63)	5 (18,52)	1 (3,70)	0 (0,00)
Anxiety/Depression	10 (37,04)	9 (33,33)	5 (18,52)	3 (11,11)	0 (0,00)
EQ5D 5L – Part 2	Mean	SD	Median	25th	75th
EQ-VAS	68,14	15,63	70	50	80

Abbreviazioni: EQ-5D-5L, *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels*; EQ VAS, *EuroQol Visual Analogue Scale*

Dalla somministrazione del questionario circa la percezione dell'esperienza chirurgica e la modalità di scelta della struttura presso il quale effettuare l'intervento chirurgico sono emersi i seguenti risultati: il ricovero è stato percepito come buono o eccellente in oltre il 96,16%, la decisione del preciso ospedale al quale rivolgersi è stata ponderata principalmente dai pazienti stessi e dalle loro famiglie (51,85%) o dal medico di medicina generale (33,33%), i due principali fattori che hanno influenzato maggiormente la scelta dell'ospedale al quale rivolgersi sono stati le indicazioni fornite da famiglia/persone di fiducia (37,04%) e le opinioni del medico di medicina generale (22,22%). Quando chieste informazioni circa l'eventuale ricerca di notizie relative alla qualità della struttura a cui si stavano rivolgendo, la maggioranza dei soggetti ha risposto di non avere cercato alcuna informazione riguardante la struttura scelta (77,78%). Infine, oltre il 96% compierebbe la stessa scelta se tornasse al momento della decisione e consiglierebbe ad una persona di fiducia di recarsi presso la medesima struttura qualora necessitasse della stessa procedura chirurgica (tabella 24).

**Tabella 24.** Questionario sulla percezione dell'esperienza chirurgica e la modalità di scelta della struttura presso il quale effettuare l'intervento chirurgico.

Questions	N. (%)
<b>Overall, how would you say your admission went?</b>	
Poor	0 (0,00)
Good	1 (3,85)
Very good	11 (42,31)
Excellent	14 (53,85)
<b>Was there more than a hospital in your area where you could have had your operation than the one you attended?</b>	
Yes	27 (100,00)
No	0 (0,00)
<b>Who made the decision to have your surgery at your hospital?</b>	
Mainly your GP	9 (33,33)
Mainly you and your family	14 (51,85)
Other health professional	3 (11,12)
No answer	1 (3,70)
<b>What was the most important factor you considered in your decision about where to have surgery?</b>	
How far you lived from the hospital	3 (11,11)
What your GP said	6 (22,22)
What your family or friends said	10 (37,04)
Other patients' opinion	2 (7,41)
Surgeon reputation	3 (11,11)
Hospital reputation	3 (11,11)
<b>Did you personally look for pieces of information regarding the quality of your hospital?</b>	
Yes	6 (22,22)
No	21 (77,78)
<b>Would you make the same decision if you could go back in time?</b>	
Yes	26 (96,3)
No	1 (3,7)

Would you advice your hospital to a friend of yours needing the same surgery?	
Yes	26 (96,3)
No	1 (3,7)

#### 4.4 DISCUSSIONE

Questo studio ha approfonditamente analizzato la possibilità che il TUG possa essere uno strumento efficace di screening per la predizione di complicanze post-operatorie nei pazienti chirurgici onco-geriatrici. L'analisi multivariata ha mostrato una capacità prognostica del TUG, dell'ASA e della combinazione ASA/TUG paragonabile e forse superiore a quella di consolidati strumenti di valutazione geriatrica specifici come il CGA. Molti più pazienti a rischio di complicanze post-operatorie, che potrebbero quindi beneficiare di interventi pre-operatori, sono stati identificati utilizzando il TUG rispetto all'ASA score: il rischio assoluto per i pazienti con elevata TUG di sviluppare complicanze maggiori è stata del 50%, mentre il rischio assoluto per i pazienti con ASA3 o 4 era 25,6 % . La specificità del TUG si è rivelata molto elevata (90,4 %), e la curva ROC del TUG è risultata migliore di quella dell'ASA. L'aggiunta dell'ASA nel calcolo del rischio relativo non ha mostrato alcun valore ulteriore.

Un numero elevato di pazienti anziani (48,2 % n = 135) presenta complicanze postoperatorie entro 30 giorni dopo l'intervento, di questi il 40,7% (55) ha sviluppato complicanze maggiori.

Altri studi che hanno valutato i pazienti chirurgici onco-geriatrico hanno trovato un'alta incidenza di morbilità post-operatoria (PACE participants 2008). Gli alti tassi di morbilità sottolineano l'importanza di utilizzare strumenti di screening pre-operatori per prevedere l'esito post-operatorio immediato. Inoltre questi risultati sottolineano l'urgente necessità di una ottimizzazione pre-operatoria in una percentuale sostanziale di pazienti onco-geriatrici. Altri studi in passato hanno evidenziato come in pazienti con età superiore a 75 anni sottoposti a chirurgia addominale elettiva, la presenza di un TUG elevato (>20.0 secondi ) sia risultata statisticamente correlata ad un rischio 4,8 superiore alla popolazione con TUG nella norma di sviluppare un delirio post-operatorio. Nello studio di Brouquet et al. Il 47,6 % di pazienti con

un elevato TUG soffriva di delirio post- operatorio, rispetto al solo 18,5 % dei pazienti con un TUG normale. Robinson et al. ha dimostrato invece un rischio fino a 13 volte più alto di essere a lungo ospedalizzati in strutture di cura primaria o riabilitativa per anziani (nursing home) in caso di pazienti chirurgici geriatrici con un TUG elevato (>15,0 secondi ) [ 27 ] .

Nei pazienti onco-geriatrici sottoposti a chemioterapia, un TUG superiore a 20 secondi è risultato essere un fattore di rischio di morte entro sei mesi (Soubeyran P 2012).

I nostri dati mostrano risultati promettenti per quanto riguarda l'uso del TUG come strumento di screening in diversi gruppi di pazienti geriatrici, a nostra conoscenza questo è il primo studio che ha valutato il valore predittivo del TUG in una popolazione chirurgica oncogeriatrica confrontandolo con l'attuale standard di riferimento (l'ASA ed il CGA). La validità del TUG sta nella possibilità di valutare rapidamente e con buona approssimazione la forza muscolare di una persona, la sua mobilità e coordinazione. È riproducibile e ha dimostrato di avere una buonissima capacità di predizione delle complicanze postoperatorie in una coorte internazionale di. Tuttavia, il cut-off del TUG varia notevolmente tra gli studi, il che rende difficile confrontarne i risultati. L'ampia gamma di cut-off potrebbe rappresentare un Bias dovuto alle caratteristiche delle diverse popolazioni studiate.

I dati relativi alla capacità dell'ASA di predire il decorso post-operatorio hanno spesso dato origine a risultati contraddittori.

Dekker et al. ha dimostrato come, in una serie di pazienti anziani affetti da cancro coloretale con ASA>3, il rischio di complicanze e mortalità a 30 giorni fosse significativamente aumentato. Lo stesso risultato è stato poi confermato dagli studi di Tan et al, che ha studiato in particolare pazienti con età > a 80 anni, e da Heriot et al.

I pazienti classificati come ASA3 avevano un rischio 2,86 volte superiore di morire entro i primi 30 giorni dopo l'intervento e nei pazienti classificati come ASA4 o ASA5 questo rischio aumentava a 6,08. In una popolazione simile di anziani con cancro coloretale, tuttavia, un ASA score elevato non veniva identificato come fattore di rischio di complicanze postoperatorie (Kristjansson SR 2010). Quest'ultima rilevazione è in linea con una più ampia popolazione di pazienti chirurgici onco-geriatrici, dove l'elevato ASA score non è risultato essere predittivo di morbilità o mortalità post-operatoria. La discrepanza tra questi risultati potrebbe essere spiegato in parte la variabilità "inter-rater", che rappresenta uno degli

svantaggi principali dell'utilizzo di ASA come strumento di screening. Nella popolazione chirurgica onco-geriatrica, dove la maggior parte dei pazienti è classificata come ASA2 o ASA3 (tabella 1), è difficile fare affidamento sull'ASA al fine di distinguere tra pazienti a rischio di complicazioni post-operatorie e pazienti che non lo siano.

Ciò suggerisce che l'ASA, che si basa sulla combinazione di comorbidità e impressione del clinico dello stato funzionale del paziente, potrebbe non essere una misura valida per essere uno strumento di screening decisivo nella popolazione chirurgica onco-geriatrica. Il rischio di mortalità a 30 giorni non è stato predetto né dal TUG né dall'ASA o dal CGA, nella coorte attuale. La spiegazione potrebbe risiedere nella mancanza di potere statistico data dalla dimensione ridotta del campione (basata peraltro su di un intervallo di tempo limitato a 30 giorni). Un limite dello studio PREOP è dato dalla mancanza di outcome specifici a lungo termine. E' noto che le complicanze post-operatorie aumentano assieme al rischio di mortalità a lungo termine nei pazienti anziani sottoposti a chirurgia maggiore. Ulteriori studi dovranno essere progettati al fine di poter valutare efficacemente mortalità e complicanze a lungo termine. Tuttavia questo studio ha confermato la bontà della morbilità post-operatoria come un endpoint appropriato per la popolazione geriatrica. L'associazione tra la morbilità post-operatoria e la mortalità a lungo termine nella popolazione onco-geriatrica resta da confermare.

I risultati attuali dimostrano che il TUG è uno strumento di screening più utile dell'ASA e del CGA per identificare i pazienti più ad alto rischio di complicanze postoperatorie, in particolare per complicanze maggiori.

Il ruolo del TUG nel identificare pazienti ad alto rischio sarà fondamentale per definire chi necessiti di una incrementata assistenza pre-operatoria o di sistemi di pre-abilitazione (Harari D 2007). Questo è sottolineato anche dalla capacità del TUG di prevedere la necessità di assistenza sanitaria supplementare nel periodo post-operatorio (> di 3 specialisti coinvolti) e di indicare i pazienti a rischio di una prolungata LOS.

Per ottimizzare il processo di screening per anziani a rischio di gravi complicanze post-operatorie, più strumenti di screening dovrebbero comunque essere utilizzati. Una combinazione di strumenti di screening, con diverse aree di attenzione, potrebbe forse fornire un migliore valore predittivo sul rischio di morbilità postoperatoria.

Lo studio PREOP è un progetto ampio con una coorte di pazienti provenienti da diversi centri internazionali, questo è sia un punto di forza che una limitazione del progetto. Alcuni centri hanno infatti inclusi pochi pazienti e la selezione dei pazienti è un bias che seppur non accettabile spiegherebbe il piccolo numero di pazienti arruolati. Abbiamo cercato di limitare questo escludendo i centri che hanno incluso meno di 10 pazienti. Questo potenziale bias di selezione non rende però meno significativo il risultato raggiunto. La grande forza del nostro studio multicentrico è l'ampia estendibilità dei nostri risultati a gran parte della popolazione chirurgica onco-geriatrica in esso rappresentata.

La presente analisi suggerisce che l'uso routinario del TUG come strumento di screening nella popolazione chirurgica onco-geriatrica abbia una significativa rilevanza clinica in quanto è in grado di selezionare la maggior parte dei pazienti a rischio di complicazioni post-operatorie. comporta efficienza

L'analisi specifica dei pazienti provenienti dall'Unità di Chirurgia del Prof Taffurelli ha confermato il valore predittivo del TUG.

Lo studio ha dimostrato che altre componenti del CGA si associano a un maggiore numero di complicanze post-operatorie (NRS anormale, BFI moderato/severo, GDS suggestivo di depressione, dipendenza in uno o più aspetti della scala ADL) e di durata estesa di degenza (dipendenza in uno o più aspetti della scala IADL, GDS suggestivo di depressione, NRS anormale, BFI moderato/severo). Analogamente, l'accumulo di molteplici alterazioni tra i domini valutati attraverso il CGA (MMSE, ADL, IADL, GDS, TUG, NRS, BFI, SIC 2+) si è visto, all'analisi multivariata, significativamente associato a maggiore insorgenza di complicanze maggiori (OR 1,72; 95% CI 1,12-2,63;  $p < 0,05$ ) e di una prolungata degenza ospedaliera (OR 1,33; 95% CI 1,00-1,78;  $p < 0,05$ ). Lo strumento VES-13, nonostante consenta di rilevare limitazioni funzionali e di definire una stadiazione dell'invecchiamento (Rodin MB 2007) non si è dimostrato utile nel predire gli *outcomes* oggetto di studio. Il GFI, testato in pazienti aventi un'età pari o maggiore a 65 anni sottoposti a chirurgia oncologica e dimostrato fattore di rischio indipendente per istituzionalizzazione, mortalità e declino della funzionalità fisica a 4 settimane di distanza dall'intervento (Schuurmans, H 2004), si è visto correlare con significatività statistica all'analisi multivariata con un aumentato rischio di complicanze

maggiori e durata estesa di degenza. All'analisi multivariata, la caratterizzazione ASA 3/4 è risultata associata significativamente all'insorgenza di qualsiasi complicanza; tuttavia l'associazione con complicanze maggiori e durata estesa di degenza non ha raggiunto la significatività statistica.

#### **4.4.1 Functional recovery per i pazienti Unibo**

Nel presente studio abbiamo anche rivalutato, attraverso i medesimi strumenti utilizzati in fase pre-operatoria, un gruppo selezionato di pazienti appartenente alla coorte originaria, al fine di apprezzare eventuali variazioni nel tempo dei principali aspetti caratterizzanti la valutazione multidimensionale. Inoltre, a seguito della somministrazione di questionari appositi, ne abbiamo indagato la qualità di vita, la percezione dell'esperienza chirurgica al quale sono stati sottoposti e la modalità di scelta della struttura presso il quale effettuare l'intervento chirurgico. L'istantanea ottenuta fornisce informazioni sullo stato di salute globale (funzionalità cognitiva, fisica, sociale, qualità della vita) ad una distanza media di 20,8 mesi dall'intervento chirurgico. Il miglioramento significativo dello stato nutrizionale, avvalorato anche dall'aumento del BMI, può essere in parte spiegato dalla correzione del calo ponderale non intenzionale che può associarsi alla diagnosi di malignità (Reife CM 1995). Analogamente, il recupero di uno stato nutrizionale ottimale e la guarigione da malattia (testimoniata da un'alta percentuale di individui risultati negativi ai controlli *imaging* postumi all'intervento) possono in parte spiegare, sebbene la media delle variazioni degli *scores* ottenuti non sia risultata statisticamente significativa, l'incremento marcato dei soggetti con ADL indipendenza e il lieve aumento di coloro con funzionalità motoria normale (TUG normale). Il fatto che nel periodo pre-operatorio circa il 17% di coloro aventi una o più dipendenze nella scala ADL e che il 20% di coloro aventi una mobilità alterata (TUG anormale) fossero caratterizzati da uno stato nutrizionale non ottimale sostiene questa tesi. Sebbene non esista in campo oncogeriatrico un risultato che, in assenza di riabilitazione, supporti l'aumento del livello di autonomia riscontrato a seguito dell'intervento, è dimostrato un graduale e all'incirca totale recupero dell'iniziale riduzione del livello di autonomia a 6 mesi dall'atto chirurgico

(Lawrence VA 2004). Sebbene non possa essere escluso l'impatto del fisiologico processo dell'invecchiamento, l'aumento degli individui caratterizzati da un punteggio anormale al MMSE e la significativa riduzione della media dei punteggi ottenuti possono essere in parte ricondotti al fenomeno denominato *Postoperative Cognitive Dysfunction* (POCD), disfunzione cognitiva postoperatoria che interessa prevalentemente gli individui anziani (Hanning CD 2005; Fines DP 2006). I modesti incrementi percentuali dei soggetti aventi IADL, GDS, PS, o GFI alterati (differenze pre/post oscillanti tra 4/7%) sembrano essere maggiormente da associare alla variabilità inter-osservatore presente all'attribuzione di tali punteggi. L'assenza di significatività delle variazioni delle medie dei punteggi ottenuti da questi strumenti sembra supportare tale affermazione. Tuttavia, non siamo in grado di escludere l'eventuale impatto della chirurgia. Il considerevole incremento percentuale dei soggetti decretati vulnerabili al VES-13 può essere in larga parte dovuto al fatto che tale test prevede l'assegnazione di un punteggio in base all'età cronologica del soggetto.

La somministrazione del questionario EQ-5D-5L ha rilevato l'assenza di difficoltà nel camminare, nel lavarsi e vestirsi e nello svolgimento delle attività abituali nella vasta maggioranza dei pazienti rivalutati. Questi dati, se considerati insieme alla media del punteggio ottenuto attraverso scala analogica visiva, testimoniano la presenza di una buona qualità di vita a distanza dall'intervento chirurgico.

La somministrazione del questionario riguardante la percezione dell'esperienza chirurgica mostra come la quasi totalità dei pazienti ritenga pienamente soddisfacente (giudizio buono/ottimo) l'evento ricovero. Tale affermazione è avvalorata dal fatto che la maggioranza dei soggetti confermerebbe la scelta effettuata qualora si ipotizzasse di tornare al momento della diagnosi e consiglierebbe a persone di fiducia di rivolgersi alla struttura da loro selezionata qualora necessitassero del medesimo intervento chirurgico. Le domande riguardanti la modalità di scelta della struttura presso il quale effettuare l'intervento dimostrano il ruolo cardine delle opinioni dei medici di medicina generale e dei familiari/persona di fiducia allorché il malato si appresta alla decisione circa la struttura a cui riferirsi. Importanza nettamente minore rivestono la reputazione del

chirurgo e della struttura, dato in linea con la modesta percentuale di pazienti che si sono preoccupati di ricercare personalmente informazioni circa la qualità della struttura a cui si stavano rivolgendo. Risultati di recenti studi collimano con quanto riportato (Schwartz, L.M. 2005).

I punti di forza di questa seconda fase dello studio sono da ricercare in primis nel follow-up a lunga distanza e nella comparazione pre e post-operatoria di molteplici strumenti utilizzati per la valutazione multidimensionale. In secondo luogo, dati riguardanti la qualità di vita a lunga distanza, la percezione dell'esperienza chirurgica e la modalità di scelta della struttura a cui rivolgersi da parte del paziente oncogeriatrico sono a tutt'oggi scarsi. Infine, la mediana di età pari a 80 anni testimonia la buona capacità del nostro studio di rappresentare la popolazione anziana. Il presente lavoro tuttavia possiede alcune limitazioni: il ridotto numero di soggetti rivalutati non ha permesso di individuare predittori di prolungato declino post-operatorio delle funzionalità cognitive, sociali, fisiche postoperatorie. Analogamente, l'esiguo numero di rivalutazioni limita la generalizzazione dei risultati. L'assenza di controlli seriati post-operatori non consente di comprendere a pieno le eventuali variazioni progressive dei domini esplorati durante la rivalutazione. Infine, l'assenza di un *assessment* della qualità di vita nel periodo pre-operatorio non rende possibile la comparazione dei dati ottenuti dal test EQ-5D-5L a distanza dall'intervento. Ciò nonostante, un progressivo aumento della qualità di vita fino al raggiungimento di buoni livelli è testimoniato da precedenti studi (Lawrence VA 2004; Amemiya T 2007).

I dati ottenuti dimostrano come la funzionalità globale, valutata a distanza dall'intervento chirurgico, risulti pressochè comparabile a quella riscontrata nel pre-operatorio. Tali risultati, associati al riscontro di una buona qualità di vita e alla percezione ottimale dell'esperienza chirurgica, supportano la decisione di intraprendere, qualora sia necessario e a seguito di una accurata selezione multidisciplinare, procedure chirurgiche oncologiche nel paziente anziano.

## 5. IMPLICAZIONI FUTURE: PDTA IN ONCOGERIATRIA

Un'analisi di un anno di attività (dal 1/7/2011 al 30/6/2012) ha evidenziato che nel Policlinico S.Orsola-Malpighi i ricoveri per neoplasia di pazienti con >74 anni sono stati 3.614 pari al 22% di tutti i ricoveri dei pazienti di questa fascia di età e che i casi di pazienti con >74 anni coprono il 24% di dei ricoveri per tumore di tutte le età.

I ricoveri in degenza ordinaria in cui il tumore è la causa principale del ricovero, escludendo i trattamenti di radio e chemioterapia, sono stati 1.739 di cui 1.017 chirurgici e 722 medici. I distretti più interessati sono l'apparato digerente (373 canale digerente e 271 fegato e pancreas), rene e vie urinarie (391), apparato respiratorio (155) e orecchio, naso e gola (71). I reparti che trattano maggiormente tali ricoveri sono in area internistica (medicina generale e geriatria per il 35% dei casi) seguono l'area chirurgica, l'urologia 23% e la chirurgia generale 15%. I ricoveri medici sono per 2/3 provenienti da Pronto Soccorso, mentre i casi chirurgici sono per 3/4 programmati.

### **Finalità e obiettivi**

Scopo principale del percorso è quello di prevedere per l'anziano con patologia neoplastica un trattamento personalizzato basato sulla valutazione geriatrica multidimensionale all'interno di un approccio multidisciplinare. Diversi studi per le patologie emolinfopoietiche hanno dimostrato che il trattamento personalizzato migliora l'esito sia nei malati "fit" sia in quelli fragili. Gli obiettivi del PDTA sono quelli di estendere i benefici di questo approccio ad un più vasto numero di pazienti oncogeriatrici, ottimizzare l'utilizzo delle risorse e l'appropriatezza dei trattamenti, favorire la continuità delle cure integrando l'ospedale con la rete dei servizi territoriali.

### **Criteri di inclusione**

Il percorso riguarda pazienti con età > 74 anni o con le caratteristiche del paziente geriatrico "fragile" affetti da neoplasie solide dell'apparato digerente, compresi fegato e pancreas, dell'apparato urogenitale femminile e maschile, del polmone, della mammella, di testa collo e da malattie ematologiche, queste ultime da inserire dopo una fase di sperimentazione del percorso. Sono esclusi dal percorso i casi di tumore primitivo del SNC.

### **Campo di applicazione (strutture coinvolte)**

Tutte le UU.OO. di area medica o chirurgica che prendono in carico i pazienti anziani affetti da neoplasie solide e malattie ematologiche.

Si prevede una prima fase sperimentale di 3 mesi che coinvolgerà una U.O. geriatrica (U.O. Geriatria Salsi), l'U.O. di Oncologia Medica Grigioni ff, le UU.OO. radioterapia Zompatori ff e Mazzarotto e alcune UU.OO. chirurgiche (Chirurgia Generale Taffurelli, ORL Rinaldi Ceroni).

### **Composizione del Team oncogeriatrico:**

<b>TEAM ONCOGERIATRICO</b>	<b>OPERATORI DA COINVOLGERE IN CASO DI NECESSITÀ</b>
Geriatra	Fisiatra/Fisioterapista
Oncologo	Psicologo
Chirurgo	Psicogeriatra
Radioterapista	Anestesista
Infermiere Case Manager/ Infermieri dedicati	Anestesista specialista nella gestione del dolore Team Cure Palliative Dietista/Nutrizionista Volontari nella gestione pratica dei malati oncogeriatrici ( <i>Patient navigator</i> ) Assistente sociale

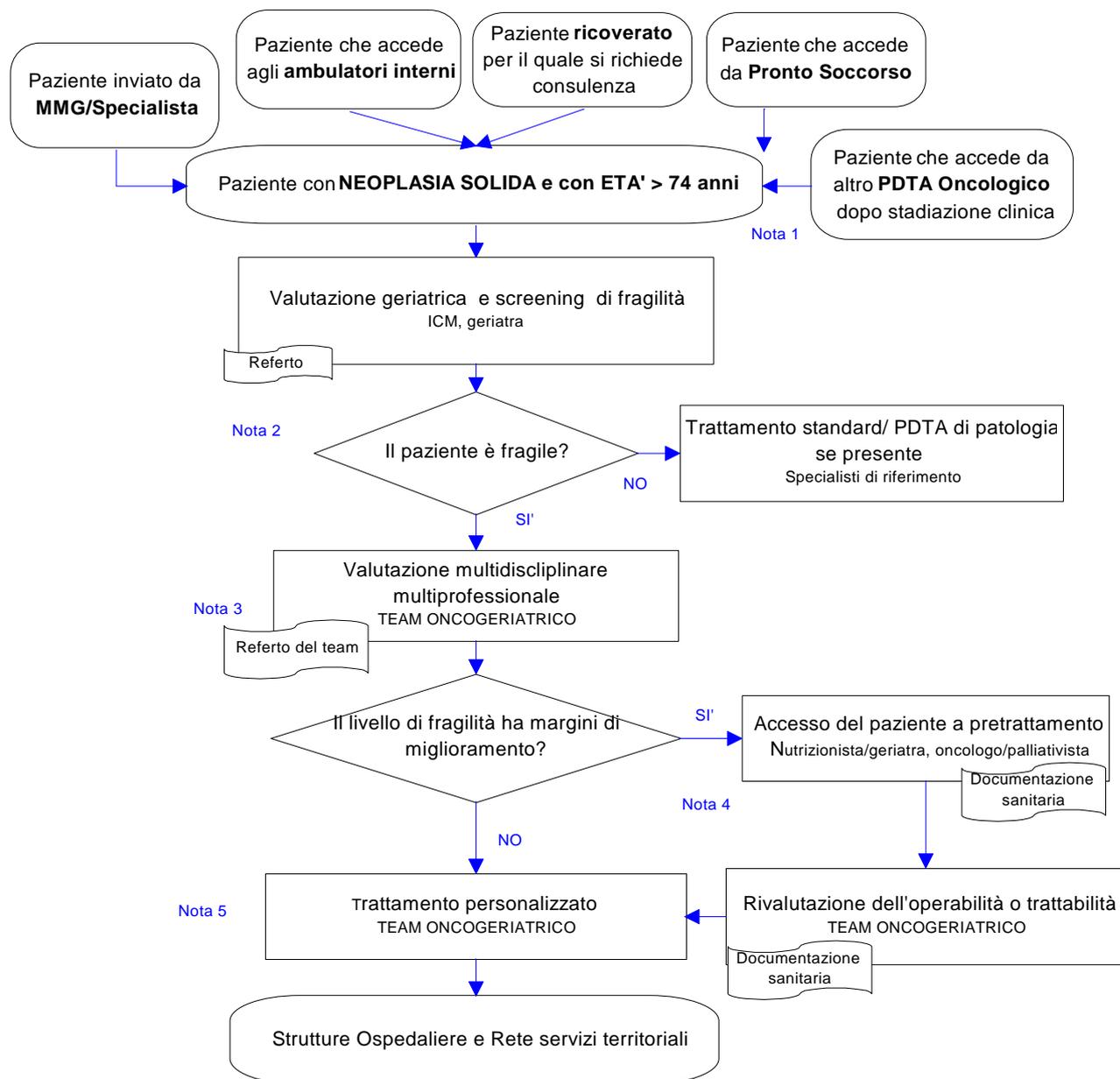
Il Medico di Medicina Generale, se pur non componente fisso del Team, è comunque coinvolto e informato dell'iter diagnostico terapeutico della persona assistita.

### **Descrizione del percorso**

il percorso prevede in buona sostanza due fasi:

- la prima riguarda la valutazione delle condizioni cliniche e dello stato di salute complessivo del paziente per l'identificazione dell'eventuale fragilità dell'anziano e, in funzione di questa, la definizione del "trattamento personalizzato",
- la seconda riguarda la valutazione del post-trattamento e la pianificazione del follow-up in integrazione con la rete territoriale per poter contare sugli opportuni servizi finalizzati al proseguimento delle cure successive al ricovero.

## Diagramma di flusso 1: VALUTAZIONE PAZIENTE E TRATTAMENTO



Vedi FASE 2

Note al diagramma di flusso 1:

Nota 1: il paziente può accedere a valutazione oncogeriatrica:

- su indicazione del MMG o altro specialista interno o esterno al Policlinico con impegnativa SSN,
- da Pronto Soccorso
- se ricoverato, con richiesta di consulenza specialistica
- da PDTA oncologico dopo diagnosi e stadiazione clinica. La stadiazione della patologia oncologica è effettuata in prima istanza dagli specialisti di riferimento del percorso oncologico specifico secondo gli iter già definiti. Lo specialista di riferimento, se presenti i criteri di inclusione, può indirizzare il paziente al percorso oncogeriatrico per lo screening di fragilità.

Nota 2: la valutazione geriatrica e lo screening di fragilità sono effettuati dall'ICM e dal geriatra. Può essere utile il coinvolgimento dell'assistente sociale in caso di "fragilità sociale".

Il setting della valutazione è di norma ambulatoriale (con sede presso gli ambulatori del Day Service Polispecialistico, pad 2 Albertoni) e l'iter diagnostico è organizzato dall'infermiere. In caso di ricovero, il paziente è valutato in consulenza c/o il reparto di degenza.

Ai fini dello screening di fragilità sono utilizzati strumenti validati, standardizzati ed adeguati alla tempistica e al setting assistenziale, per la valutazione di diverse dimensioni quali:

- CIRS (comorbidità)
- MMSE \* (funzioni cognitive)
- ADL (stato funzionale)
- IADL (stato funzionale)
- Distress Thermometer \* (stato funzionale)
- Time up and Go (TUG) \* (fragilità)
- Handgrip strength \* (fragilità)
- MNA \* (stato nutrizionale)
- HR-QOL 5 \* (qualità della vita)
- NRS/Painaid, in caso di dolore

\* da ripetere nel post - trattamento

Nota 3: il team oncogeriatrico composto da ICM, oncologo, geriatra, chirurgo specialista, radioterapista valuta il rapporto rischio beneficio personalizzato e le potenziali terapie oncologiche proponibili. Nella valutazione non è sempre necessaria la presenza del paziente, può essere sufficiente la documentazione sanitaria per definire il percorso/trattamento più appropriato. Al termine della valutazione viene comunicato e condiviso con il paziente e/o i suoi familiari il successivo percorso assistenziale. In questa fase è importante anche il coinvolgimento – diretto o tramite documentazione (GSA – Sole) – del MMG e la precoce attivazione dei servizi territoriali (piano di dimissione).

Nota 4:

-il paziente dipendente con condizioni emendabili e con comorbidità di livello intermedio accede alla riabilitazione fisica e nutrizionale;

-il paziente fragile dipendente, non idoneo a trattamento e con severe comorbidità viene gestito solamente con terapia di supporto (sintomatica o palliativa) e/o cure palliative. La sede di tali trattamenti può essere la degenza in ambito geriatrico o lungodegenza, il Day Hospital o il domicilio.

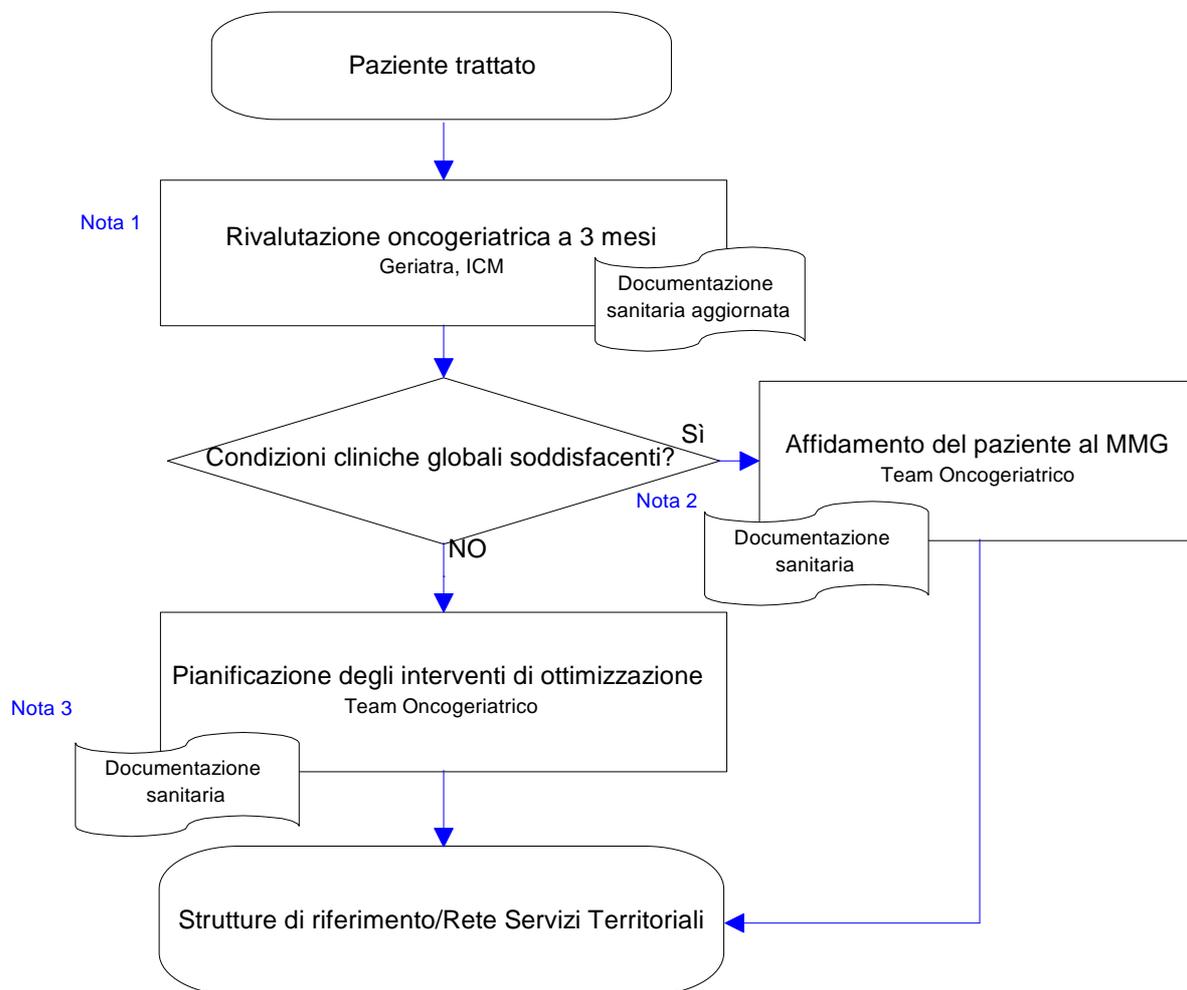
Le strutture di riabilitazione e/o di palliazione prevedono oltre a strutture ospedaliere, anche servizi territoriali quali CRA, assistenza domiciliare oncologica (NODO, ADI/ANT), Hospice.

Nota 5: in funzione della patologia e della fragilità/vulnerabilità dell'anziano, i trattamenti personalizzati possono consistere in:

-terapia ad intento radicale o palliativa,

-terapia di supporto o cure palliative.

## Diagramma di flusso 2 FASE POST TRATTAMENTO



Note al diagramma di flusso 2:

Nota 1: il paziente proviene dal percorso oncogeriatrico, ma eventualmente anche da altri percorsi assistenziali (Standard care) qualora dopo il trattamento si evidenzino condizioni di fragilità (anche sociale) non presenti in precedenza.

La rivalutazione oncogeriatrica è eseguita con i test più rilevanti dello screening iniziale (vedi test con \* nella nota 2 del logogramma 1) ed è effettuata in regime ambulatoriale a tre mesi dalla fine del trattamento. I risultati della valutazione sono riportati all'interno del referto ambulatoriale.

Il team di valutazione può essere integrato da altri specialisti in funzione delle necessità assistenziali.

Nota 2: In caso di condizioni clinico – sociali soddisfacenti il paziente viene riaffidato al MMG per la presa in carico e la continuità delle cure. Ciò comporta un'adeguata informazione del paziente e, con il suo consenso, dei suoi familiari nonché la condivisione delle informazioni con il MMG.

Nota 3: gli interventi di ottimizzazione sono finalizzati alla stabilizzazione clinica e all'eventuale ripristino dell'autonomia del paziente ovvero alla presa in carico del paziente da parte delle reti delle cure palliative.

4.0 Monitoraggio e valutazione di impatto del PDTA (con indicatori di processo e/o di esito relativi alla dimensione clinica e/o organizzativa)

Il percorso è sottoposto a sistematico monitoraggio attraverso gli indicatori di processo e di esito individuati. La rilevazione e la valutazione degli indicatori è effettuata una volta/anno in coerenza con la valutazione degli obiettivi del budget dell'anno precedente.

Una prima valutazione degli indicatori più rilevanti per valutare l'impatto dell'implementazione del percorso sarà effettuata a 3-6 mesi dall'applicazione.

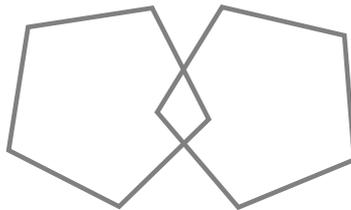
- frequenza degli incontri del team oncogeriatrico (almeno 1 volta/settimana)
- tempestività del follow up (% pazienti testati a 3 mesi dal trattamento)
- mortalità a 30 e 90 giorni dall'intervento chirurgico;
- % complicanze legate all'intervento indice (inclusi re-ricoveri e re-interventi) a 30 e 90 giorni.

## Appendice

### MMS (Mini Mental State)

---

ORIENTAMENTO	punteggio
Qual'è l'anno, la stagione, la data, il giorno, il mese?	5
Dove siamo: regione, provincia, città, luogo, piano?	5
<u>RIPETIZIONE</u>	
Annunciare al paziente che si farà un test per la memoria.	
Nominare 3 oggetti, ciascuno per un secondo: casa, pane, gatto.	
Chiedere di ripeterli.	3
Attribuire 1 punto per ogni risposta esatta.	
Casa, pane, gatto.	
Ripeterli finché il paziente non li memorizza tutti e 3. Contare e registrare i tentativi.	
<u>ATTENZIONE E CALCOLO</u>	
Chiedere al paziente di partire da 100 e sottrarre 7.	
Fermarsi dopo 5 sottrazioni.	
Il punteggio è il numero totale delle risposte esatte.	
93, 86, 79, 72, 65 .	5
Se il paziente non può o non vuole rispondere a questa domanda, chiedere di ripetere la parola CARNE al contrario.	
Il punteggio è il numero di lettere nel giusto ordine.	
E N R A C	
<u>RICHIAMO</u>	
Chiedere di ripetere i 3 oggetti nominati in precedenza.	
Dare un punto per ciascuno.	3
Casa, pane, gatto.	
<u>LINGUAGGIO</u>	
Indicare una penna ed un orologio e chiederne il nome (2 punti)	
Far ripetere una frase tipo "senza se, oppure, o ma. (1 punto)	
Far eseguire un'azione in 3 tempi: "prenda un foglio con la mano destra, lo pieghi a metà, e lo getti a terra" (3 punti)	9
legga quello che è scritto qui e lo faccia:	
Chiudi gli occhi. (1 punto)	
Invitare il paziente a scrivere una frase a scelta. (1 punto)	
Copiare il seguente disegno: (1 punto)	



## ADL (Activities of Daily Living)

<b>NEL LAVARSI</b>	
– Non riceve assistenza (entra ed esce dalla vasca da bagno o dalla doccia da solo)	I
– Riceve assistenza per lavarsi una parte del corpo (come schiena o gambe)	I
– Riceve assistenza per lavarsi più di una parte del corpo (o non si lava)	D
<b>NEL VESTIRSI</b>	
– Prende i vestiti e si veste completamente senza alcuna assistenza	I
– Prende i vestiti e si veste completamente senza alcuna assistenza eccetto per allacciarsi le scarpe	I
– Riceve assistenza per prendere i vestiti e vestirsi, o resta parzialmente o completamente svestito	D
<b>NELL'ESEGUIRE LE FUNZIONI CORPORALI</b>	
– Raggiunge la toilette, si pulisce da solo, e si sistema i vestiti senza assistenza (può usare oggetti di supporto come bastone, scorrimano, o sedia a rotelle e può utilizzare la padella o il pappagallo per la notte, da svutarsi al mattino)	I
– Riceve assistenza per recarsi alla toilette o per pulirsi o nel sistemarsi i vestiti dopo aver eseguito le funzioni corporali o dopo l'uso di padella o pappagallo nella notte	D
– Non si reca alla toilette per svolgere le funzioni corporali	D
<b>MOBILITA'</b>	
– Entra ed esce dal letto così come si alza e si siede dalla sedia senza assistenza (può usufruire di oggetti di supporto come bastone o altro)	I
– Riceve assistenza per entrare ed uscire dal letto, per alzarsi e sedersi	D
– Non si alza dal letto	D
<b>CONTINENZA</b>	
– Controlla autonomamente la vescica e l'intestino	I
– Ha incidenti occasionali	D
– Necessita di supervisione per urinare e defecare; viene usato il catetere, o è incontinente	D
<b>NELL'ALIMENTARSI</b>	
– Si nutre da solo senza bisogno di assistenza	I
– Si nutre da solo senza assistenza eccetto che per tagliare la carne ed imburrare il pane	I
– Riceve assistenza per nutrirsi o è nutrito parzialmente o completamente con sondino nasogastrico o nutrizione endovenosa	D

I = Indipendente

D =Dipendente

## IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

	Punti
<b>ABILITA' NELL'USO DEL TELEFONO</b> - Usa il telefono di propria iniziativa, cerca e digita i numeri, etc. - compone pochi numeri ben conosciuti - Risponde al telefono ma non compone i numeri - Non usa il telefono	1 1 1 0
<b>SPESA</b> - Provvede a tutte le necessità facendo la spesa autonomamente - Provvede autonomamente alle piccole spese - Necessita di essere accompagnato per fare qualsiasi acquisto - Completamente incapace di fare ogni spesa	1 0 0 0
<b>PREPARAZIONE DEL CIBO</b> - Progetta, prepara e si serve autonomamente pasti confacenti - Prepara cibi adeguati se gli ingredienti gli vengono preparati - Si riscalda, prepara e si serve i pasti, o si serve i pasti ma non osserva una dieta appropriata - Deve ricevere i pasti, preparati e serviti	1 0 0 0
<b>PULIZIA DELLA CASA</b> - Si occupa della pulizia della casa personalmente o con qualche aiuto per i lavori pesanti - Provvede a piccoli lavori di pulizia come lavare i piatti, rifarsi il letto - Provvede a piccoli lavori di pulizia, ma non è in grado di conservare un livello di pulizia accettabile - Necessita di aiuto per qualsiasi lavoro - Non prende parte ai lavori di pulizia della casa	1 1 1 1 0
<b>BUCATO</b> - Provvede al bucato degli indumenti personali - Lava i piccoli capi, sciacqua le calze etc. - Il bucato deve essere fatto da altri	1 1 0
<b>MEZZI DI TRASPORTO</b> - Si sposta autonomamente con I mezzi pubblici o guida la propria auto - Organizza i propri spostamenti con taxi, ma non con altri mezzi pubblici - Si sposta con i mezzi pubblici, se accompagnato da un'altra persona - Si sposta limitandosi all'utilizzo del taxi o dell'automobile	1 1 1 0
<b>RESPONSABILITA' PER TRATTAMENTI TERAPEUTICI</b> - Assume le medicine attenendosi ai tempi e alle dosi corrette - Assume le medicine se gli vengono preparate nelle dosi corrette in anticipo - Non può assumersene la responsabilità	1 0 0
<b>GESTIONE DEL DENARO</b> - E' in grado di gestire i propri soldi autonomamente (conti, compilazione assegni, pagamenti dei conti e dell'affitto) - E' in grado di gestire le piccole spese, ma ha bisogno di aiuto per le operazioni bancarie o per acquisti importanti - Incapace di gestire il denaro	1 1 0

---

## GDS (Geriatric Depression Scale)

1. <i>Siete fundamentalmente soddisfatti della vostra vita?</i>	Si = 0	No = 1
2. Avete lasciato cadere molte delle vostre attività o interessi?	Si = 1	No = 0
3. Sentite che la vostra vita è vuota?	Si = 1	No = 0
4. Siete spesso annoiati?	Si = 1	No = 0
5. In genere siete di buon umore?	Si = 0	No = 1
6. Temete che stia per capitarvi qualcosa di brutto?	Si = 1	No = 0
7. Vi sentite spesso felice?	Si = 0	No = 1
8. Vi sentite spesso senza speranza?	Si = 1	No = 0
9. Preferite restare a casa, al posto di uscire e fare cose nuove?	Si = 1	No = 0
10. Vi accorgete di avere dei problemi con la memoria?	Si = 1	No = 0
11. Pensate che sia meraviglioso essere vivo?	Si = 0	No = 1
12. Vi sembra che la vostra vita attuale non abbia molto valore?	Si = 1	No = 0
13. Vi sentite pieni di energie?	Si = 0	No = 1
14. Reputate che la vostra situazione sia senza speranza?	Si = 1	No = 0
15. Secondo voi la maggior parte delle persone è più ricca di voi?	Si = 1	No = 0

## BFI (Brief Fatigue Inventory)

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Orario: \_\_\_\_\_

Nel corso della vita, molti di noi si trovano in situazioni in cui ci si sente molto stanchi od affaticati.

Si è mai sentito/a stanco/a od affaticato/a durante la scorsa settimana?

Si  No

1. Indicare il livello di fatica (stanchezza, affaticamento), cercando il numero che meglio esprime il vostro **attuale** stato di spossatezza.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Assenza di fatica										Estrema fatica

2. Indicare il livello di fatica (stanchezza, affaticamento), cercando il numero che meglio esprime il vostro **abituale livello di spossatezza nelle ultime 24 ore.**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Assenza di fatica										Estrema fatica

3. Indicare il livello di fatica (stanchezza, affaticamento), cercando il numero che meglio esprime il **massimo grado di spossatezza raggiunto nelle ultime 24 ore.**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Assenza di fatica										Estrema fatica

4. Cerchiate il numero che meglio descrive come, nelle ultime 24 ore, la spossatezza ha interferito con:

<b>A. Attività quotidiana</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non interferisce											Massima interferenza
<b>B. Umore</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non interferisce											Massima interferenza
<b>C. Capacità motoria</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non interferisce											Massima interferenza
<b>D. Normale attività lavorativa (comprensiva sia del lavoro in casa che fuori casa).</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non interferisce											Massima interferenza
<b>E. Relazione con gli altri</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non interferisce											Massima interferenza
<b>F. Gioia di vivere</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non interferisce											Massima interferenza

---

## PS (Performance Status)

0	Normale attività senza restrizioni
1	Limitato nell'attività fisica pesante ma deambulante e capace di provvedere ai lavori leggeri
2	Deambulante e capace di accudire se stesso, allettato per < 50% della giornata; talvolta bisognoso di assistenza.
3	Bisognoso di assistenza; confinato a letto o sulla sedia per > 50% del tempo.
4	Completamente disabile, incapace di accudire se stesso, confinato a letto o sulla sedia.

## VES-13 (Vulnerable Elders Survey)

1. Et  \_\_\_\_\_ (SCORE: 1pt 75-84; 3pt>85)

2. Come definiresti il tuo stato di salute in confronto ad altre persone della propria et ?

- Scadenti
- Sufficiente
- Buone
- Molto buone
- Eccellenti

(SCORE: 1pt per sufficiente /scadente)

3. Quale grado di difficolt  riscontra mediamente nello svolgere le seguenti attivit :

	Nessuna difficolt�	Poca difficolt�	Alcune difficolt�	Molte difficolt� *	Impossibile*
a. Fermarsi, inginocchiarsi o accovacciarsi	<input type="checkbox"/>				
b. Sollevare e caricare oggetti pi� pesanti di 5 Kg	<input type="checkbox"/>				
c. Sollevare le braccia ed estenderle sopra al livello delle spalle	<input type="checkbox"/>				
d. Scrivere, maneggiare e afferrare piccoli oggetti	<input type="checkbox"/>				
e. Camminare per circa 400m	<input type="checkbox"/>				
f. Fare i lavori domestici (lavare i pavimenti, lavare i vetri)	<input type="checkbox"/>				

(SCORE: 1pt per ogni risposta\*, massimo 2 punti)

4. Ha qualche difficoltà, da un punto di vista medico o fisico, ad eseguire le seguenti attività:

a. Fare la spesa per se (medicinali, prodotti per l'igiene personale)

- SI → Hai bisogno di aiuto? SI\* NO  
NO  
NON LO FACCIO→ A causa di un problema di salute? SI\* NO

b. Gestione economica delle proprie finanze (tenere gli scontrini o gestire i propri conti)

- SI → Hai bisogno di aiuto? SI\* NO  
NO  
NON LO FACCIO→ A causa di un problema di salute? SI\* NO

c. Camminare attraversando una camera (anche utilizzando un bastone o altri ausili per deambulare)

- SI → Hai bisogno di aiuto? SI\* NO  
NO  
NON LO FACCIO→ A causa di un problema di salute? SI\* NO

d. Fare lavori domestici leggeri (lavare i piatti, cambiare le lenzuola, stirare)

- SI → Hai bisogno di aiuto? SI\* NO  
NO  
NON LO FACCIO→ A causa di un problema di salute? SI\* NO

e. Mantenere la propria igiene personale (fare la doccia o il bagno)

- SI → Hai bisogno di aiuto? SI\* NO  
NO  
NON LO FACCIO→ A causa di un problema di salute? SI\* NO

*(SCORE: 4ptse risposto SI ad una o più domande\*)*

## GFI (Groningen Frailty Index)

CIRCLE THE APPROPRIATE ANSWER AND ADD SCORES

	SI	NO	
<b>Motilità</b>			
Può il paziente svolgere I seguenti compiti senza l'assistenza di altre persone (ausili per la deambulazione quali bastone o sedia a rotelle sono ammessi)?			
1. Fare compere	0	1	
2. Camminare fuori di casa (attorno alla casa o nei paraggi)	0	1	
3. Vestirsi e svestirsi	0	1	
4. Andare in bagno	0	1	
<b>Vista</b>	1	0	
5. Il paziente ha problemi nella vita quotidiana a causa di alterazioni visive?			
<b>Udito</b>	1	0	
6. Il paziente ha problemi nella vita quotidiana a causa di alterazioni uditive?			
<b>Nutrizione</b>	1	0	
7. Il paziente ha perso non intenzionalmente parte del peso corporeo negli ultimi 6 mesi (6kg in 6 mesi o 3 kg in un mese)			
<b>Comorbidità</b>	1	0	
8. Il paziente utilizza 4 o più diversi medicinali?			
	SI	NO	A VOLTE
<b>Cognizione</b>	1	0	0
9. Ha il paziente disturbi di memoria? (o diagnosi di demenza)			
<b>Psicosociale</b>	1	0	1
10. Ha avuto il paziente episodi di senso di vuoto?			
11. Ha mai sentito il paziente la mancanza di qualcuno al suo fianco?	1	0	1
12. Il paziente si è mai sentito solo?	1	0	1
13. Il paziente si è mai sentito depresso?	1	0	1
14. Il paziente ha mai avuto attacchi di nervosismo o ansia?	1	0	1
<b>Stato di salute</b>			
15. Il paziente come giudica il suo stato di salute fisica? (0-10, 0 scadente, 10 molto buono ) 0-6=1 7-10=0	1	0	
<b>PUNTEGGIO TOTALE GFI</b>			

## Istruzioni per il TIMED “UP AND GO TEST”

Il timed “up and go” test viene eseguito nel seguente modo. Il paziente siede su di una sedia con la schiena appoggiata allo schienale, le braccia a riposo lungo i fianchi (se il paziente utilizza un qualche ausilio, questo si può trovare al fianco del paziente). Il paziente dovrà essere abbigliato come normalmente nella vita quotidiana. Il test avrà inizio dopo avvenuta conferma del paziente. Dopo segnale di partenza il paziente dovrà alzarsi e percorrere in line retta una distanza di 3 metri, girarsi e ritornare seduto sulla sedia con la schiena appoggiata allo schienale. Il test si considera terminato nonappena il paziente si ritrova in posizione seduta posizione di partenza). Il paziente avrà la possibilità di decidere la velocità di esecuzione del test. Il medico che supervisiona dovrà munirsi di un cronometro e calcolare il tempo in secondi.

Prima prova (secondi):     \_\_\_ \_\_\_ . \_\_\_ \_\_\_

Seconda prova (secondi):   \_\_\_ \_\_\_ . \_\_\_ \_\_\_

## SCREENING DELLO STATO NUTRIZIONALE

Peso in kg:    — — — . —

Altezza in cm:       — — — . —

BMI:               — —

(peso/altezza x altezza)

<b>Nutritional Status</b>	<b>Score</b>
Normale	0
Mediamente compromesso	1
Moderatamente compromesso	2
Severamente compromesso	3

Istruzioni: cerchiare lo score appropriato

Stato nutrizionale Mediamente compromesso:

Perdita di >5% del peso corporeo in meno di 3 mesi o diminuzione dell'assunzione di cibo con una quota assunta del 50-75% rispetto a quello normalmente richiesto nelle settimane precedenti.

Stato nutrizionale Moderatamente compromesso:

Perdita di >5% del peso corporeo in meno di 2 mesi o BMI 18.5-20.5 + decadimento generale o diminuzione dell'assunzione di cibo con una quota assunta del 25-60% rispetto a quello normalmente richiesto nelle settimane precedenti.

Stato nutrizionale Severamente compromesso:

Perdita di >5% del peso corporeo in meno di 1 mese (>15% in 3 mesi) o BMI <18.5 + decadimento generale o diminuzione dell'assunzione di cibo con una quota assunta dello 0-25% rispetto a quello normalmente richiesto nelle settimane precedenti.

## ASA (American Society of Anaesthesiologists Grading)

---

I	Nessun disturbo organico, fisiologico, biochimico o psichiatrico
II	Lievi malattie sistemiche che non danno limitazioni funzionali
III	Malattie sistemiche gravi che danno compromissione funzionale
IV	Malattia sistemica grave che determina un costante pericolo per la vita
V	Paziente moribondo che si ritiene non possa sopravvivere né con né senza intervento chirurgico

*Ad ogni grado ASA può essere aggiunta la lettera "E" in caso di intervento in emergenza*

---

## COMPLICANZE RILEVATE NEI PRIMI 30 GIORNI POSTOPERATORI

<b>Complicanze</b>	<b>assente</b>	<b>minore</b>	<b>maggiore</b>
Respiratorie			
Insufficienza cardiaca			
Insufficienza renale			
Sepsi generalizzata			
Ictus e disturbi neurologici			
Emorragia			
Problemi nutrizionali			
Altre insufficienze d'organo			
Infezione della ferita/ Deiscenza/ Fistola			
Tromboembolia			
Insufficienza epatica			
Infezioni urinarie			
Deiscenza anastomotica			
Ischemia periferica			
Insufficienze endocrine			
Piaghe da decubito			
Problemi di analgesia			
Embolia lipidica			
Delirio			
Altro 1			
Altro 2			

**CONSULTI SPECIALISTICI / SERVIZI CONSIDERATI NEI 30  
GIORNI POSTOPERATORI**

<b>Specialista/Servizio</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Cardiologia		
Pneumologia		
Medicina generica		
Neurologia		
Geriatria		
Fisioterapia		
Terapia nutrizionale		
Psichiatria		
Anestesia/tp del dolore		
Altri (definiti di seguito)		



## BIBLIOGRAFIA

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World population prospects: the 2010 revision. [Internet]. 2012. Available from:  
<http://www.un.org/en/development/desa/population/theme/ageing/index.shtml>.
2. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2071-94.
3. Ferrucci L, Giallauria F, Guralnik JM. Epidemiology of aging. *Radiol Clin North Am*. 2008 Jul;46(4):643,52
4. Kowdley GC, Merchant N, Richardson JP, Somerville J, Gorospe M, Cunningham SC. Cancer surgery in the elderly. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:303852.
5. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist*. 1997 Aug;37(4):433-40.
6. Williamson J, Stokoe IH, Gray S, Fisher M, Smith A, McGhee A, et al. Old people at home. Their unreported needs. *Lancet*. 1964 May 23;1(7343):1117-20.
7. Reuben DB, Frank JC, Hirsch SH, McGuigan KA, Maly RC. A randomized clinical trial of outpatient comprehensive geriatric assessment coupled with an intervention to increase adherence to recommendations. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Mar;47(3):269-76.
8. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 1993 Oct 23;342(8878):1032-6.
9. Alessi CA, Stuck AE, Aronow HU, Yuhas KE, Bula CJ, Madison R, et al. The process of care in preventive in-home comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc*. 1997 Sep;45(9):1044-50.
10. Balducci L. Geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Jun;46(3):211-20.
11. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med*. 1999 Jun 1;130(11):945-50.
12. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med*. 2011 Feb;27(1):1-15.
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.

14. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Mar;61(3):262-6.
15. Rodriguez-Manas L, Fearnt C, Mann G, Vina J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Jan;68(1):62-7.
16. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000 Feb;33(2):143-8.
17. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Jun;64(6):675-81.
18. Balducci L, Lyman G, Ershler W, Extermann M. *Comprehensive geriatric oncology*. 2nd ed. London, UK: Taylor & Francis; 2004.
19. Balducci L. Epidemiology of cancer and aging. *J Oncol Manag*. 2005 Spring;14(2):47-50.
20. Balducci L. The nexus of cancer and age. *Discov Med*. 2005 Dec;5(30):516-9.
21. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11-30.
22. Balducci L, Ershler WB. Cancer and ageing: a nexus at several levels. *Nat Rev Cancer*. 2005 Aug;5(8):655-62.
23. Beghe C, Balducci L. Biological basis of cancer in the older person. *Cancer Treat Res*. 2005;124:189-221.
24. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999 Dec 30;341(27):2061-7.
25. Delva F, Marien E, Fonck M, Rainfray M, Demeaux JL, Moreaud P, et al. Factors influencing general practitioners in the referral of elderly cancer patients. *BMC Cancer*. 2011 Jan 6;11:5,2407-11-5.
26. Protiere C, Viens P, Rousseau F, Moatti JP. Prescribers' attitudes toward elderly breast cancer patients. Discrimination or empathy? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Aug;75(2):138-50.

27. Chiappa A, Zbar AP, Bertani E, Biella F, Audisio RA, Staudacher C. Surgical outcomes for colorectal cancer patients including the elderly. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):440-4.
28. Pisanu A, Montisci A, Piu S, Uccheddu A. Curative surgery for gastric cancer in the elderly: treatment decisions, surgical morbidity, mortality, prognosis and quality of life. *Tumori*. 2007 Sep-Oct;93(5):478-84.
29. Ruol A, Portale G, Zaninotto G, Cagol M, Cavallin F, Castoro C, et al. Results of esophagectomy for esophageal cancer in elderly patients: age has little influence on outcome and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 May;133(5):1186-92.
30. Huang J, Li BK, Chen GH, Li JQ, Zhang YQ, Li GH, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of elderly patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2009 Sep;13(9):1627-35.
31. Kulik U, Framke T, Grosshennig A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, et al. Liver resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *World J Surg*. 2011 Sep;35(9):2063-72.
32. di Sebastiano P, Festa L, Buchler MW, di Mola FF. Surgical aspects in management of hepato-pancreatico-biliary tumours in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(6):919-23.
33. Kaur P, Santillan AA, McGuire K, Turaga KK, Shamehdi C, Meade T, et al. The surgical treatment of breast cancer in the elderly: a single institution comparative review of 5235 patients with 1028 patients  $\geq 70$  years. *Breast J*. 2012 Sep;18(5):428-35.
34. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer*. 2007 Jan;43(1):14-34.
35. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol*. 2004 Apr;31(2):160-74.
36. Horiot JC. Radiation therapy and the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol*. 2007 May 10;25(14):1930-5.
37. Ramesh HS, Jain S, Audisio RA. Implications of aging in surgical oncology. *Cancer J*. 2005 Nov-Dec;11(6):488-94.

38. Al-Refaie WB, Parsons HM, Henderson WG, Jensen EH, Tuttle TM, Vickers SM, et al. Major cancer surgery in the elderly: results from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg.* 2010 Feb;251(2):311-8.
39. Audisio RA, Zbar AP, Jaklitsch MT. Surgical management of oncogeriatric patients. *J Clin Oncol.* 2007 May 10;25(14):1924-9.
40. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Cancer-directed surgery for localized disease: decreased use in the elderly. *Ann Surg Oncol.* 2004 Nov;11(11):962-9.
41. Repetto L, Ausili-Cefaro G, Gallo C, Rossi A, Manzione L. Quality of life in elderly cancer patients. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 3:S49-52.
42. Repetto L, Comandini D, Mammoliti S. Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001 Feb;37(2):147-52.
43. Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, Pederson T, Bradshaw PT, Mulrow CD, et al. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2004 Nov;199(5):762-72.
44. Rietman JS, Dijkstra PU, Debreczeni R, Geertzen JH, Robinson DP, De Vries J. Impairments, disabilities and health related quality of life after treatment for breast cancer: a follow-up study 2.7 years after surgery. *Disabil Rehabil.* 2004 Jan 21;26(2):78-84.
45. Amemiya T, Oda K, Ando M, Kawamura T, Kitagawa Y, Okawa Y, et al. Activities of daily living and quality of life of elderly patients after elective surgery for gastric and colorectal cancers. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):222-8.
46. Mastracci TM, Hendren S, O'Connor B, McLeod RS. The impact of surgery for colorectal cancer on quality of life and functional status in the elderly. *Dis Colon Rectum.* 2006 Dec;49(12):1878-84.
47. Pasetto LM, Falci C, Compostella A, Sinigaglia G, Rossi E, Monfardini S. Quality of life in elderly cancer patients. *Eur J Cancer.* 2007 Jul;43(10):1508-13.
48. Antonelli-Incalzi R, Gemma A, Capparella O. Orthogeriatric unit: a thinking process and a working model. *Aging Clin Exp Res.* 2008 Apr;20(2):109-12.

49. Naughton BJ, Moran MB, Feinglass J, Falconer J, Williams ME. Reducing hospital costs for the geriatric patient admitted from the emergency department: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 1994 Oct;42(10):1045-9.
50. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Sep;55(3):241-52.
51. Stuck AE, Iliffe S. Comprehensive geriatric assessment for older adults. *BMJ.* 2011 Oct 27;343:d6799.
52. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park).* 2000 Nov;14(11A):221-7.
53. SIOG, Société Internationale Oncologie Gériatrique [Internet]; 2013. Available from: <http://www.siog.org/>.
54. Liu HC, Huang WC, Wu CL, Huang JT, Chen CH, Chen YJ. Surgery for elderly lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Feb 28.
55. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, Jaklitsch MT, Koperna T, Longo WE, et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. *Eur J Cancer.* 2004 May;40(7):926-38.
56. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet.* 2000 Sep 16;356(9234):968-74.
57. Hermans E, van Schaik PM, Prins HA, Ernst MF, Dautzenberg PJ, Bosscha K. Outcome of colonic surgery in elderly patients with colon cancer. *J Oncol.* 2010;2010:865908.
58. Vironen JH, Sainio P, Husa AI, Kellokumpu IH. Complications and survival after surgery for rectal cancer in patients younger than and aged 75 years or older. *Dis Colon Rectum.* 2004 Jul;47(7):1225-31.
59. Roscio F, Bertoglio C, De Luca A, Frigerio A, Galli F, Scandroglio I. Outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in elderly patients. *JLS.* 2011 Jul-Sep;15(3):315-21.
60. Saif MW, Makrilia N, Zalonis A, Merikas M, Syrigos K. Gastric cancer in the elderly: an overview. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Aug;36(8):709-17.

61. Petrowsky H, Clavien PA. Should we deny surgery for malignant hepato-pancreaticobiliary tumors to elderly patients? *World J Surg.* 2005 Sep;29(9):1093-100.
62. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA.* 2001 Feb 21;285(7):885-92.
63. Hancke K, Denkinger MD, Konig J, Kurzeder C, Wockel A, Herr D, et al. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol.* 2010 Apr;21(4):748-53.
64. Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. *Oncologist.* 2005 Apr;10(4):262-8.
65. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007 May 10;25(14):1824-31.
66. Fukuse T, Satoda N, Hijiya K, Fujinaga T. Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients. *Chest.* 2005 Mar;127(3):886-91.
67. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhoy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen HO, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 Dec;76(3):208-17.
68. Kothari A, Phillips S, Bretl T, Block K, Weigel T. Components of geriatric assessments predict thoracic surgery outcomes. *J Surg Res.* 2011 Mar;166(1):5-13.
69. Kristjansson SR, Farinella E, Gaskell S, Audisio RA. Surgical risk and post-operative complications in older unfit cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2009 Oct;35(6):499-502.
70. Overcash JA, Beckstead J, Moody L, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006 Sep;59(3):205-10.
71. Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. *Int J Health Serv.* 1976;6(3):493-508.
72. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969 Autumn;9(3):179-86.

73. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98.
74. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17(1):37-49.
75. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1999 Feb;15(2):116-22.
76. Reilly HM, Martineau JK, Moran A, Kennedy H. Nutritional screening--evaluation and implementation of a simple nutrition risk score. *Clin Nutr.* 1995 Oct;14(5):269-73.
77. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *Br J Surg.* 1998 Sep;85(9):1217-20.
78. Copeland GP. The POSSUM system of surgical audit. *Arch Surg.* 2002 Jan;137(1):15-9.
79. Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM, Senapati A, Poloniecki JD, Stamatakis JD, et al. Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). *Br J Surg.* 2004 Sep;91(9):1174-82.
80. Ugolini G, Rosati G, Montroni I, Zanotti S, Manaresi A, Giampaolo L, et al. Can elderly patients with colorectal cancer tolerate planned surgical treatment? A practical approach to a common dilemma. *Colorectal Dis.* 2009 Sep;11(7):750-5.
81. Dripps RD. New classification of physical status. *Anesthesiology.* 1963;24:111.
82. Owens WD. American Society of Anesthesiologists physical status classification system in not a risk classification system. *Anesthesiology.* 2001 Feb;94(2):378.
83. Aronson WL, McAuliffe MS, Miller K. Variability in the American Society of Anesthesiologists physical status classification scale. *AANA J.* 2003 Aug;71(4):265-74.
84. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol.* 2007 May 10;25(14):1936-44.
85. Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP, et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for

- identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer*. 2007 Feb 15;109(4):802-10.
86. Slaets JP. Vulnerability in the elderly: frailty. *Med Clin North Am*. 2006 Jul;90(4):593-601.
87. Schuurmans H, Steverink N, Lindenberg S, Frieswijk N, Slaets JP. Old or frail: what tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Sep;59(9):M962-5.
88. Audisio RA, Gennari R, Sunouchi K, Nair HR, Sestini A, Pope D, et al. Preoperative assessment of cancer in elderly patients: a pilot study. *Support Cancer Ther*. 2003 Oct 1;1(1):55-60.
89. Pope D, Ramesh H, Gennari R, Corsini G, Maffezzini M, Hoekstra HJ, et al. Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE): a comprehensive assessment of underlying characteristics of elderly cancer patients prior to elective surgery. *Surg Oncol*. 2006 Dec;15(4):189-97.
90. PACE participants, Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Feb;65(2):156-63.
91. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55.
92. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999 Mar 1;85(5):1186-96.
93. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med*. 1994 Jan 15;120(2):104-10.
94. Muss HB. Older age--not a barrier to cancer treatment. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11;345(15):1127-8.
95. Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SM. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Aug 8;104(15):1133-63.
96. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "up & go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):142-8.

97. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 15;20(2):494-502.
98. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13.
99. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187-96.
100. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011 Dec;20(10):1727-36.
101. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res*. 2012 Nov 25.
102. Schwartz LM, Woloshin S, Birkmeyer JD. How do elderly patients decide where to go for major surgery? Telephone interview survey. *BMJ*. 2005 Oct 8;331(7520):821.
103. Basso U, Monfardini S. Multidimensional geriatric evaluation in elderly cancer patients: a practical approach. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004 Dec;13(5):424-33.
104. Kim KI, Park KH, Koo KH, Han HS, Kim CH. Comprehensive geriatric assessment can predict postoperative morbidity and mortality in elderly patients undergoing elective surgery. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013 May-Jun;56(3):507-12.
105. Reife CM. Involuntary weight loss. *Med Clin North Am*. 1995 Mar;79(2):299-313.
106. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2005 Jul;95(1):82-7.
107. Fines DP, Sevem AM. Anaesthesia and cognitive disturbance in the elderly. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2006;6(1):37-40.
108. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, et al. (2010) Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg* 251: 759–765

109 Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, et al. (2012) Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 30: 1829–1834.

110 Dekker JW, Gooiker GA, van der Geest LG, Kolfshoten NE, Struikmans H, et al. (2012) Use of different comorbidity scores for risk-adjustment in the evaluation of quality of colorectal cancer surgery: Does it matter? *Eur J Surg Oncol*.

111 Harari D, Hopper A, Dhesi J, Babic-Illman G, Lockwood L, et al. (2007) Proactive care of older people undergoing surgery ('POPS'): Designing, embedding, evaluating and funding a comprehensive geriatric assessment service for older elective surgical patients. *Age Ageing* 36: 190–196