



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA E DEI FATTORI CLINICI DI
SELEZIONE NEI PAZIENTI ELDERLY (≥ 65 ANNI) OPERATI PER
GLIOBLASTOMA.**

**SURVIVAL ANALYSIS AND CLINICAL SELECTION FACTORS IN
ELDERLY PATIENTS (≥ 65 YEARS) UNDERGOING SURGERY FOR
GLIOBLASTOMA.**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Mauro Dobran

Tesi di Laurea di:

Angela Marga

Correlatore: Chiar.mo

Prof. Marco Bartolini

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

Abstract

1. INTRODUZIONE	1
1.1 Inquadramento clinico ed epidemiologico del glioblastoma	2
1.2 Il paziente elderly: fattori prognostici e selezione	4
1.3 Trattamento chirurgico ed estensione della resezione	10
1.4 Management postoperatorio nel paziente elderly	16
1.5 Recidiva e prognosi	20
2. OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO	23
3. MATERIALI E METODI	24
3.1 Disegno dello studio	24
3.1.1 Criteri di inclusione.....	25
3.1.2 Criteri di esclusione	26
3.2 Materiale clinico e valutazione funzionale	26
3.3 Valutazione dell'outcome e follow-up	28
3.4 Analisi statistica	29
4. RISULTATI	31
4.1 Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in studio	31
4.2 Caratteristiche dei pazienti in relazione all'estensione della resezione.....	31
4.3 Analisi della sopravvivenza globale	32
4.3.1 Sopravvivenza globale nell'intera coorte	33
4.3.2 Sopravvivenza globale in relazione all'estensione della resezione: GTR vs PTR/biopsia.....	33
4.4 Analisi dei fattori associati alla sopravvivenza globale.....	34
4.4.1 Analisi univariata mediante regressione di Cox	34
4.4.2 Analisi multivariata mediante regressione di Cox	35
4.4.3 Ruolo di età, KPS preoperatorio e localizzazione tumorale	35
4.5 Trattamento adiuvante e sopravvivenza	36
4.6 Complicanze postoperatorie	36
5. DISCUSSIONE	37
5.1 Principali risultati dello studio.....	37
5.2 Estensione della resezione e sopravvivenza globale nel paziente elderly	38
5.2.1 Confronto con gli studi a favore della gross-total resection	39
5.2.2 Evidenze discordanti e ruolo della maximal safe resection	40
5.3 Età cronologica e sopravvivenza nel paziente elderly	41
5.3.1 Confronto con la letteratura sul ruolo prognostico dell'età.....	41
5.4 Performance status, localizzazione tumorale e selezione del paziente chirurgico.....	42
5.5 Trattamento adiuvante e sopravvivenza	43
5.6 Complicanze postoperatorie e morbidità chirurgica.....	44
5.7 Implicazioni cliniche e criteri di selezione del paziente elderly	46
5.8 Limiti dello studio.....	47
6. PROSPETTIVE FUTURE E CONCLUSIONI	49
BIBLIOGRAFIA	51

ABSTRACT

Background

Il glioblastoma rappresenta la più comune neoplasia maligna primitiva del sistema nervoso centrale nell'adulto ed è caratterizzato da una prognosi sfavorevole, soprattutto nella popolazione anziana. Nei pazienti elderly la decisione di proporre una resezione chirurgica deve bilanciare il possibile beneficio oncologico con il rischio di complicanze e di perdita dell'autonomia. In tale contesto assumono particolare rilievo il performance status preoperatorio, l'entità dei deficit neurologici, le comorbidità, l'estensione della resezione e la possibilità di proseguire con il trattamento adiuvante.

Obiettivo

Lo studio ha l'obiettivo di analizzare la sopravvivenza dei pazienti di età ≥ 65 anni sottoposti a trattamento chirurgico per glioblastoma e di identificare le caratteristiche cliniche utili alla selezione dei candidati. In particolare vengono valutati Karnofsky Performance Status (KPS), deficit neurologici, comorbidità, localizzazione tumorale, procedura chirurgica (GTR oppure PTR/biopsia), complicanze, trattamento adiuvante e overall survival (OS).

Materiali e Metodi

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico comprendente 33 pazienti di età ≥ 65 anni sottoposti a trattamento chirurgico per glioblastoma nel periodo 2020–2024 presso la Clinica di Neurochirurgia dell'AOU di Ancona. Sono stati raccolti dati demografici, comorbidità, sintomatologia d'esordio, deficit neurologici all'ingresso, KPS preoperatorio, localizzazione tumorale, procedura chirurgica (GTR oppure PTR/biopsia), complicanze postoperatorie, trattamento delle complicanze, terapia adiuvante e data del decesso. L'OS è stata calcolata dalla data dell'intervento alla data del decesso.

Risultati

La popolazione comprende 33 pazienti, dei quali 18 (54,5%) inclusi nel gruppo GTR e 15 (45,5%) nel gruppo PTR/biopsia. La sopravvivenza globale mediana dell'intera coorte è risultata di 184 giorni. La OS mediana è stata di 246 giorni nel gruppo GTR e di 113 giorni nel gruppo PTR/biopsia; le curve di Kaplan–Meier differivano significativamente (log-rank $p=0,007$). Dopo aggiustamento per età, KPS preoperatorio

e localizzazione tumorale, la GTR è rimasta associata a un minor hazard di morte (aHR 0,23; IC 95%: 0,09–0,61; $p=0,003$).

Conclusioni

Nella coorte esaminata, la GTR è risultata associata a una sopravvivenza globale più lunga rispetto a PTR/biopsia, anche dopo l'aggiustamento per le principali variabili cliniche preoperatorie disponibili. Il risultato sostiene il ruolo della resezione massimale sicura nei pazienti elderly accuratamente selezionati, senza consentire un'interpretazione causale automatica data la natura osservazionale dello studio.

1. INTRODUZIONE

Il glioblastoma rappresenta la neoplasia maligna primitiva del sistema nervoso centrale più frequente nell'adulto e una delle patologie oncologiche a prognosi più severa. Nonostante l'evoluzione della neurochirurgia, della radioterapia e della terapia sistemica, il decorso rimane caratterizzato da elevata aggressività biologica, tendenza alla progressione e sopravvivenza limitata. Il problema assume un rilievo particolare nella popolazione anziana, poiché l'incidenza cresce con l'età e una quota rilevante delle nuove diagnosi riguarda soggetti che hanno già superato i 65 anni. [1] In questa fascia anagrafica la malattia si inserisce frequentemente in un contesto di comorbidità, ridotta riserva funzionale e maggiore vulnerabilità alle complicanze, rendendo la scelta terapeutica più complessa rispetto al paziente giovane.

La decisione di proporre una resezione non può quindi essere basata sulla sola età cronologica. Nel paziente elderly il beneficio atteso deve essere valutato in relazione alla funzione neurologica, al grado di autonomia, alla sede della lesione, alla probabilità di ottenere una resezione significativa senza determinare nuovi deficit e alla possibilità di proseguire con il trattamento adiuvante. La sopravvivenza viene spesso misurata in mesi; proprio per questo, un intervallo di vita aggiuntivo può avere un valore clinico importante se trascorso in condizioni funzionali accettabili, mentre una complicanza maggiore o un peggioramento neurologico permanente possono annullare parte del vantaggio oncologico. L'obiettivo moderno è pertanto una resezione massimale sicura inserita in un percorso multidisciplinare e personalizzato. [2]

La presente tesi è costruita intorno a questa prospettiva. Il lavoro non è finalizzato alla caratterizzazione molecolare dettagliata del glioblastoma e non analizza differenti tecniche neurochirurgiche. L'attenzione è concentrata sui parametri effettivamente raccolti nel database della casistica: età, sesso, comorbidità, sintomi d'esordio, deficit neurologici all'ingresso, Karnofsky Performance Status (KPS) preoperatorio, localizzazione tumorale, estensione della resezione, complicanze, trattamento adiuvante, recidiva e sopravvivenza. Il razionale è comprendere se, tra i pazienti di età ≥ 65 anni sottoposti a resezione, sia possibile riconoscere un profilo clinico associato a una maggiore probabilità di sopravvivenza e di mantenimento della funzione, distinguendo in particolare gli esiti dopo gross-total resection (GTR) e partial tumor resection (PTR).

1.1 Inquadramento clinico ed epidemiologico del glioblastoma

La classificazione WHO 2021 ha ridefinito in modo sostanziale i tumori gliali dell'adulto. Nell'attuale inquadramento il termine glioblastoma è riferito, nell'adulto, al glioma diffuso astrocitario IDH-wildtype di grado 4, definito attraverso criteri istologici e, quando necessario, molecolari. [3] Questo richiamo è sufficiente per gli obiettivi del presente lavoro: i parametri molecolari non costituiscono variabili dell'analisi sperimentale e non vengono pertanto sviluppati in dettaglio. Dal punto di vista clinico, ciò che assume maggiore rilevanza è il comportamento altamente infiltrante della neoplasia, la rapidità di crescita e la sua capacità di estendersi oltre i margini macroscopicamente visibili, elementi che rendono improbabile un controllo definitivo attraverso la sola chirurgia.

Il glioblastoma presenta tipicamente aree di necrosi, intensa proliferazione vascolare e un'infiltrazione del parenchima che può estendersi lungo la sostanza bianca oltre i limiti dell'enhancement. Questa caratteristica spiega perché la GTR, pur rappresentando l'obiettivo chirurgico quando ottenibile in sicurezza, non equivalga a una guarigione e debba essere seguita da terapia adiuvante. [2] La chirurgia ha dunque una duplice funzione: ridurre il burden tumorale e l'effetto massa, con possibile miglioramento dei sintomi neurologici, e creare le condizioni per un successivo trattamento oncologico. Nel paziente anziano entrambe le finalità devono essere bilanciate con la necessità di preservare l'autonomia e di evitare un deterioramento che impedisca il prosieguo terapeutico.

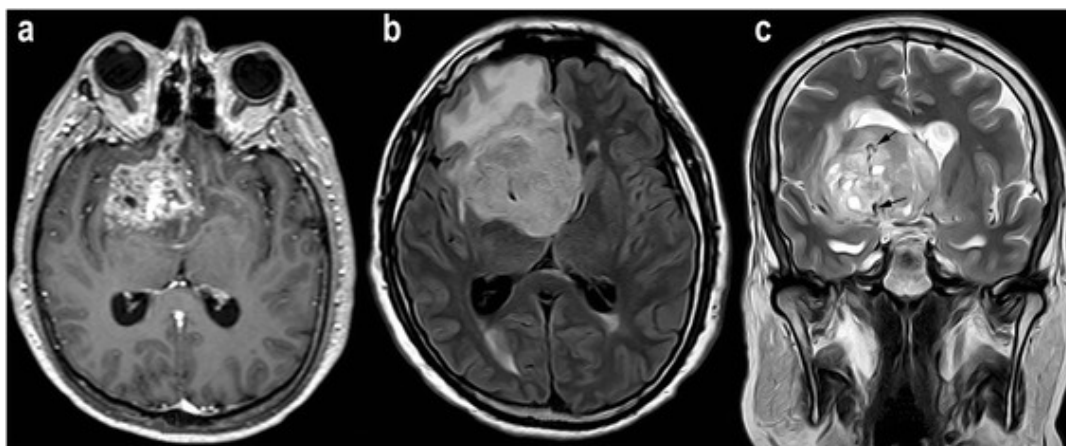


Figura 1. Caratteristiche neuroradiologiche di un glioblastoma alla risonanza magnetica, con particolare evidenza di enhancement, necrosi ed edema perilesionale. Tratta da Guzmán-De-Villoria et al. [4].

Dal punto di vista epidemiologico, l'età rappresenta uno degli aspetti più rilevanti. I registri di popolazione mostrano che il glioblastoma costituisce oltre la metà dei tumori primitivi maligni dell'encefalo e del sistema nervoso centrale e che l'incidenza aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, raggiungendo i valori più elevati nelle fasce anziane. [1] La mediana d'età alla diagnosi si colloca intorno alla metà della settima decade di vita; di conseguenza, il paziente definito elderly non rappresenta una minoranza eccezionale, ma una parte strutturale della popolazione affetta. Questo dato epidemiologico rende clinicamente poco sostenibile un approccio che utilizzi l'età come criterio isolato per limitare il trattamento.

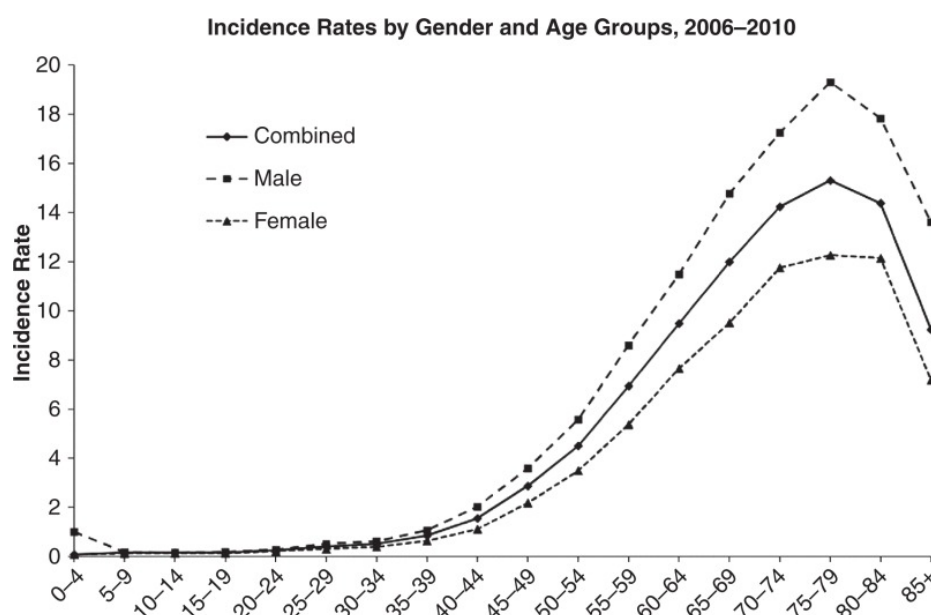


Figura 2. Tassi di incidenza del glioblastoma in relazione all'età alla diagnosi e al sesso. Dati CBTRUS, NPCR e SEER 2006-2010. Tratta da Tamimi e Juweid [5].

La presentazione clinica dipende dalla sede della lesione, dalla velocità di crescita, dall'edema perilesionale e dal grado di compenso del paziente. I sintomi possono comprendere cefalea, crisi epilettiche, deficit di forza, disturbi del linguaggio, alterazioni cognitive e comportamentali, disturbi dell'equilibrio, deficit visivi o un progressivo calo dell'autonomia. Nel soggetto anziano alcune manifestazioni possono essere inizialmente attribuite a patologie pregresse o al fisiologico invecchiamento: rallentamento ideomotorio, apatia, instabilità posturale, cadute e disturbi mnemonici possono ritardare il riconoscimento del quadro neurologico. Per questo la descrizione dei sintomi d'esordio e dei deficit presenti al ricovero assume un valore che va oltre la semplice anamnesi e contribuisce a definire la condizione funzionale preoperatoria.

La risonanza magnetica con mezzo di contrasto rappresenta il riferimento per la caratterizzazione della lesione, la pianificazione terapeutica e il follow-up. L'imaging permette di definire la sede, il rapporto con strutture eloquenti, l'estensione dell'area di enhancement, l'edema e gli eventuali aspetti multifocali. Tuttavia, ai fini della decisione chirurgica, l'immagine deve essere interpretata insieme alla condizione clinica. Una lesione tecnicamente accessibile in un paziente autonomo con deficit lieve pone un problema diverso rispetto a una neoplasia della stessa dimensione in un soggetto già dipendente nelle attività quotidiane o con grave compromissione cognitiva. Il dato radiologico non sostituisce quindi la valutazione funzionale, ma ne rappresenta una componente.

La prognosi globale rimane sfavorevole, con una marcata variabilità individuale. I pazienti anziani, in media, presentano sopravvivenze inferiori rispetto alle fasce più giovani, ma l'età non agisce da sola. Le differenze osservate riflettono anche un minor ricorso a trattamenti multimodali, una maggiore frequenza di comorbidità, una più elevata probabilità di complicanze e, soprattutto, una diversa distribuzione del performance status. [6] Ne deriva che il vero problema clinico non è definire se il glioblastoma dell'anziano sia una malattia diversa in senso assoluto, ma identificare quanto la condizione funzionale e la selezione terapeutica possano modificare un decorso altrimenti molto aggressivo.

1.2 Il paziente elderly: fattori prognostici e selezione

La soglia anagrafica utilizzata per definire il paziente elderly varia tra gli studi, ma 65 anni rappresenta uno dei cut-off più frequentemente adottati nelle casistiche neuro-oncologiche e coincide con quello scelto nel presente lavoro. Questa definizione è utile sul piano metodologico, ma non deve essere trasformata in un confine biologico rigido. Due pazienti di 70 anni possono avere livelli di autonomia, riserva cardiopolmonare, stato cognitivo e capacità di recupero profondamente differenti. La selezione deve pertanto distinguere l'età cronologica dalla cosiddetta età funzionale, cioè dalla capacità concreta del soggetto di tollerare un intervento, recuperare nel postoperatorio e proseguire il trattamento oncologico.

Il KPS rappresenta uno dei principali strumenti utilizzati per sintetizzare tale condizione. La scala descrive quanto il paziente sia autonomo, quanto necessiti di assistenza e in che misura la malattia interferisca con le attività quotidiane. Nei pazienti anziani operati per glioblastoma, un basso KPS preoperatorio è stato ripetutamente associato a una sopravvivenza inferiore. Nella serie di Chaichana e collaboratori, dedicata a pazienti anziani sottoposti a chirurgia, un KPS ridotto, insieme a deficit neurologici e altre caratteristiche cliniche, identificava pazienti con prognosi meno favorevole. [7] Il valore del KPS deriva anche dalla sua immediatezza: può essere rilevato nella pratica clinica senza tecnologie aggiuntive ed è direttamente interpretabile in termini di autonomia.

Il KPS non dovrebbe tuttavia essere impiegato come una soglia automatica di operabilità. Un punteggio ridotto può avere cause differenti. In un paziente con deficit focale di recente insorgenza, secondario all'effetto massa e potenzialmente reversibile dopo decompressione, un KPS di 60 può avere un significato diverso rispetto allo stesso valore in un paziente con deterioramento sistemico, demenza avanzata o comorbidità non compensata. L'interpretazione del performance status deve quindi essere clinica e causale: occorre chiedersi quanta parte della disabilità sia direttamente attribuibile alla neoplasia e quanta parte rappresenti una fragilità preesistente. Questa distinzione è particolarmente importante quando l'obiettivo della chirurgia è migliorare o almeno conservare l'autonomia.

I deficit neurologici all'ingresso costituiscono un secondo elemento centrale e sono stati registrati sistematicamente nel database dello studio. Deficit motori, disturbi del linguaggio, alterazioni cognitive, instabilità della marcia e disturbi visivi possono condizionare sia la prognosi sia la scelta chirurgica. La loro presenza può riflettere il coinvolgimento di aree eloquenti, un importante effetto massa o una malattia più estesa. D'altra parte, alcuni deficit possono migliorare dopo la resezione, soprattutto quando sono determinati dalla compressione e dall'edema. Il problema clinico è quindi valutare non soltanto se esista un deficit, ma la sua gravità, il meccanismo presumibile, la reversibilità e il rischio che l'intervento ne produca uno nuovo o ne aggravi uno preesistente.

Nel paziente elderly anche un peggioramento neurologico apparentemente modesto può avere conseguenze sproporzionate. Una lieve paresi, un disturbo dell'equilibrio o una riduzione della capacità di comunicazione possono trasformare un soggetto precedentemente autonomo in un paziente dipendente, aumentare il rischio di cadute, rendere necessaria assistenza continuativa e prolungare la riabilitazione. Queste conseguenze non hanno soltanto un impatto sulla qualità di vita: possono ritardare la radioterapia, impedire l'assunzione regolare della chemioterapia o determinare la scelta di non iniziare il trattamento adiuvante. La preservazione della funzione neurologica diventa quindi parte integrante dell'obiettivo oncologico e non un endpoint separato.

Le comorbidità sono frequenti nella popolazione anziana e nel database sono state registrate, tra le altre, condizioni quali ipertensione e diabete. Il loro significato prognostico non è univoco. Una recente analisi aggregata dei principali trial nell'elderly ha mostrato che la combinazione di più comorbidità, tra cui ipertensione, diabete e pregressi eventi cerebrovascolari, può associarsi a una sopravvivenza peggiore. [6] Altre casistiche chirurgiche hanno invece evidenziato che il semplice numero di comorbidità non è sufficiente, da solo, a escludere un paziente dalla chirurgia, mentre le complicanze postoperatorie hanno un peso prognostico molto più marcato. [8] La comorbidità deve essere quindi interpretata in termini di controllo clinico, severità e impatto sulla riserva fisiologica.

Il concetto di frailty completa questa valutazione. La fragilità descrive una ridotta capacità di risposta agli stress acuti e non coincide con l'età né con la mera somma delle diagnosi in anamnesi. Nei pazienti geriatrici con glioblastoma è stata associata a

maggior morbidità operatoria e a outcome sfavorevoli. [9] Anche quando non venga formalmente misurata con una scala geriatrica, la frailty può emergere attraverso perdita di peso, ridotta mobilità, dipendenza nelle attività quotidiane, ridotta riserva cardiopolmonare o difficoltà cognitive. In un paziente fragile, una complicanza o pochi giorni di immobilizzazione possono produrre una perdita funzionale difficile da recuperare; questo elemento deve essere considerato nella pianificazione del trattamento.

La localizzazione tumorale influenza la selezione per almeno tre ragioni. La prima è la relazione con la sintomatologia: tumori frontali possono manifestarsi con alterazioni comportamentali o esecutive, lesioni parietali con deficit sensitivo-spaziali, lesioni temporali con disturbi del linguaggio o della memoria. La seconda è la resecabilità: il rapporto con corteccia eloquente, fasci di sostanza bianca, strutture profonde e vasi condiziona la quantità di tumore che può essere rimossa in sicurezza. La terza riguarda il recupero: un nuovo deficit prodotto in un'area funzionalmente critica può compromettere l'autonomia più di una resezione incompleta. Per questo la sede non è soltanto una caratteristica anatomica, ma una variabile che interagisce con KPS e deficit preoperatori.

Un ulteriore aspetto è la capacità di proseguire il trattamento dopo l'intervento. La chirurgia non rappresenta un atto isolato: il controllo della malattia dipende dalla sequenza resezione, recupero funzionale, radioterapia e, nei pazienti idonei, chemioterapia. Il paziente che esce dall'intervento con un KPS conservato o migliorato ha una probabilità maggiore di iniziare la terapia adiuvante nei tempi previsti. Al contrario, un decorso complicato può determinare ritardi, riduzioni di dose o rinuncia al trattamento. Questa relazione rende il KPS preoperatorio importante non solo come fattore prognostico diretto, ma anche come indicatore della possibilità di completare il percorso multimodale.

Le evidenze disponibili indicano che l'età avanzata, considerata isolatamente, non dovrebbe determinare una scelta sistematicamente conservativa. Nelle casistiche di pazienti elderly adeguatamente selezionati, la resezione più estesa e il trattamento adiuvante sono associati a sopravvivenze superiori rispetto a percorsi meno intensivi. [10] Tuttavia, il dato osservazionale è esposto a selection bias: i pazienti sottoposti a strategie più aggressive sono spesso quelli che partono da un KPS migliore, con lesioni

più accessibili e minori comorbidità. Per questo il messaggio corretto non è che ogni anziano debba ricevere lo stesso trattamento del paziente giovane, ma che l'età non deve sostituire una valutazione individuale della candidabilità.

Il profilo preoperatorio più favorevole può essere descritto come la convergenza di più elementi: buona autonomia, KPS almeno discreto, deficit neurologici assenti o contenuti, comorbidità compensate, localizzazione che consenta una resezione significativa senza elevato rischio funzionale e realistiche possibilità di proseguire con terapia adiuvante. Nessuno di questi fattori, preso singolarmente, è sufficiente. Un KPS elevato non elimina il rischio legato a una sede eloquente; una lesione resecabile non rende automaticamente candidabile un paziente con grave fragilità; l'assenza di comorbidità non compensa un deterioramento neurologico marcato. La selezione è dunque un processo multidimensionale.

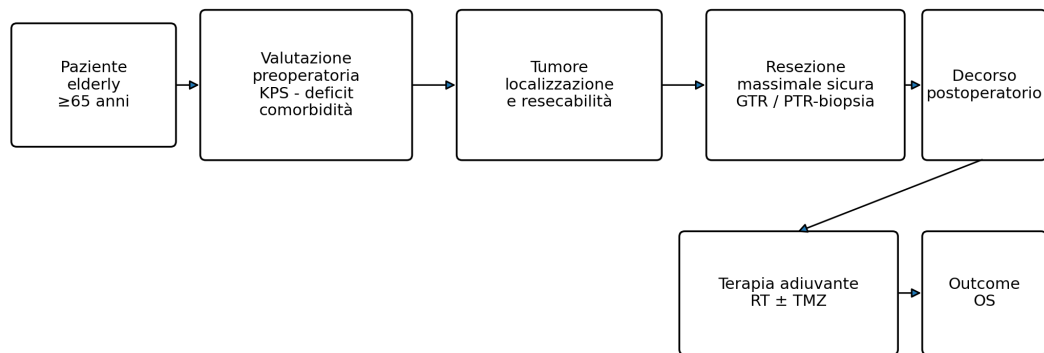
Lo stato cognitivo merita una considerazione specifica, anche quando non venga misurato con scale neuropsicologiche dedicate. Disorientamento, apatia, rallentamento, disturbi mnesici e alterazioni del comportamento possono ridurre l'aderenza alle terapie, complicare la riabilitazione e aumentare il bisogno assistenziale. Nel paziente anziano queste manifestazioni possono essere sottostimate perché attribuite all'età o a patologie concomitanti. Quando il deficit cognitivo è di recente comparsa e temporalmente associato alla lesione, la decompressione può determinare un miglioramento; quando invece si inserisce in un deterioramento preesistente, la probabilità di recuperare una piena autonomia è più limitata. La distinzione è importante perché la sopravvivenza, da sola, non descrive il beneficio clinico ottenuto.

Anche la rapidità con cui si è modificata la funzione può orientare la valutazione. Un paziente che fino a poche settimane prima era indipendente e sviluppa rapidamente deficit motori, afasia o instabilità a causa della crescita tumorale può avere una riserva funzionale diversa da un soggetto progressivamente dipendente da mesi. In quest'ultimo caso la chirurgia può ridurre l'effetto massa senza necessariamente restituire l'autonomia precedente. La storia funzionale immediatamente antecedente la diagnosi, pur non essendo codificata in un singolo numero, aiuta quindi a interpretare il KPS e a distinguere la compromissione direttamente legata al tumore dalla vulnerabilità generale dell'elderly.

La selezione non dovrebbe inoltre trasformarsi in una somma meccanica di fattori di rischio. Comorbidità ben controllate non hanno lo stesso significato di una patologia cardiopolmonare instabile; un deficit focale lieve non equivale a una grave alterazione dello stato di coscienza. La letteratura recente sottolinea che la presenza di comorbidità non è di per sé una ragione sufficiente per escludere la chirurgia, mentre l'impatto prognostico delle complicanze e del deterioramento funzionale è più consistente. [8] Questo orienta la valutazione verso la riserva effettiva del paziente e verso la probabilità di un recupero rapido, anziché verso il semplice conteggio delle diagnosi anamnestiche. Infine, la decisione terapeutica deve essere condivisa con il paziente e con la famiglia, soprattutto quando il margine di beneficio è limitato. Le preferenze relative all'autonomia, alla possibilità di rimanere a domicilio, alla tollerabilità di un percorso oncologico prolungato e al rischio di dipendenza permanente possono modificare il significato di uno stesso guadagno di sopravvivenza. Nel glioblastoma dell'anziano la selezione non è quindi soltanto una procedura prognostica, ma anche una valutazione degli obiettivi di cura. Questo aspetto è coerente con la finalità della resezione massimale sicura: prolungare la sopravvivenza senza rendere il tempo guadagnato sproporzionatamente gravato da morbidità e perdita di funzione.

Questa impostazione è coerente con la struttura del presente studio, nel quale le variabili disponibili sono prevalentemente cliniche e funzionali. Il database non nasce per costruire un modello molecolare di prognosi, ma per verificare l'associazione tra caratteristiche osservabili prima e dopo l'intervento e la sopravvivenza. L'attenzione al KPS, ai deficit, alle comorbidità e alle complicanze permette di avvicinare l'analisi statistica alla decisione quotidiana: non soltanto quanto vive un paziente anziano dopo la resezione, ma quali caratteristiche presenta chi ottiene l'outcome più favorevole.

Selezione clinica del paziente elderly candidato a resezione



Il beneficio oncologico atteso deve essere interpretato insieme alla preservazione della funzione e alla possibilità di proseguire il trattamento multimodale.

Figura 3. Principali dimensioni cliniche considerate nella selezione del paziente elderly candidato a resezione. Elaborazione schematica basata sulle variabili considerate nel presente studio.

1.3 Trattamento chirurgico ed estensione della resezione

La chirurgia del glioblastoma ha come principio generale la rimozione della massima quantità di neoplasia compatibile con la preservazione della funzione neurologica. Le linee guida più recenti sull'estensione della resezione nei gliomi attribuiscono alla resezione massimale sicura un ruolo centrale nel glioblastoma di nuova diagnosi, sottolineando al tempo stesso che l'estensione ottenuta deve essere interpretata insieme agli esiti neurologici, cognitivi e di qualità di vita. [11] Nel paziente anziano questo equilibrio è ancora più rilevante, perché il margine tra beneficio oncologico e perdita funzionale può essere ridotto e una complicanza può influenzare l'intero percorso successivo.

L'obiettivo oncologico della resezione è ridurre la massa tumorale e il numero di cellule neoplastiche residue, diminuire l'effetto massa e favorire il controllo locale. Una riduzione del burden può inoltre facilitare la gestione dell'edema e migliorare alcuni sintomi direttamente correlati alla compressione. Tuttavia, poiché il glioblastoma infiltra microscopicamente il tessuto cerebrale oltre i margini visibili, il concetto di radicalità deve essere utilizzato con cautela. Una GTR descrive l'assenza o la minima presenza di residuo macroscopicamente apprezzabile secondo i criteri utilizzati dal centro, ma non implica l'eradicazione biologica della malattia. La chirurgia deve quindi essere concepita come prima fase di un trattamento multimodale.

Nel database del presente studio la procedura chirurgica è ricondotta a due categorie operative: gross-total resection (GTR) e PTR/biopsia, categoria di confronto comprendente la resezione parziale e i casi sottoposti a biopsia. Questa classificazione riflette la struttura utilizzata nell'analisi statistica e viene mantenuta in tutta la tesi. In letteratura sono impiegate anche definizioni differenti, tra cui subtotal resection e classificazioni percentuali dell'extent of resection (EOR); il confronto con gli studi pubblicati richiede pertanto attenzione alla terminologia. Il concetto clinico resta tuttavia analogo: una maggiore rimozione del volume tumorale, quando ottenuta senza peggioramento funzionale, tende ad associarsi a un outcome più favorevole.

A) Preoperatorio

B) Postoperatorio precoce

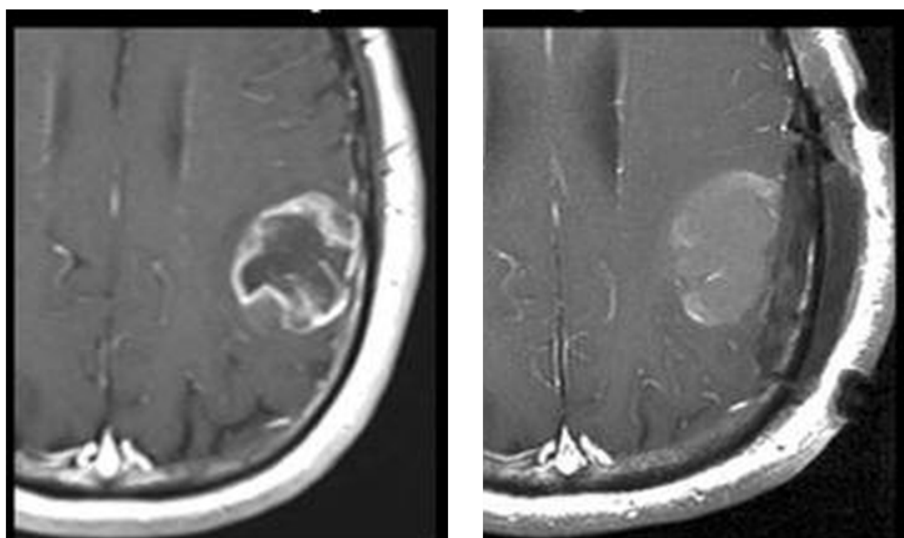


Figura 4. Esempio di gross-total resection (GTR) di glioblastoma. A) Risonanza magnetica T1 pesata con mezzo di contrasto preoperatoria, con evidenza della componente tumorale contrast-enhancing. B) Risonanza magnetica T1 pesata con mezzo di contrasto nel postoperatorio precoce dopo resezione completa della componente contrast-enhancing. Adattata da Villanueva-Meyer et al. [12].

Le casistiche dedicate all'elderly hanno fornito risultati coerenti sul valore dell'estensione della resezione. Oszvald e collaboratori hanno osservato che, tra i pazienti anziani sottoposti a resezione, la sopravvivenza poteva avvicinarsi a quella dei soggetti più giovani e risultava particolarmente favorevole dopo rimozione completa. [10] Babu e collaboratori, in una serie di pazienti elderly trattati con approcci moderni, hanno riportato una mediana di sopravvivenza maggiore nei pazienti sottoposti a GTR rispetto a resezioni meno estese. [13] Questi studi sostengono l'idea che l'età non annulli il potenziale beneficio dell'EOR, purché la selezione del paziente sia appropriata.

Anche analisi di popolazione molto ampie hanno mostrato un'associazione tra resezioni più estese e migliore overall survival nei pazienti geriatrici, compresi gli ottantenni. [14] Il dato è clinicamente importante perché contrasta una visione puramente anagrafica della chirurgia. Deve però essere interpretato alla luce dei limiti metodologici: nei database retrospettivi non è sempre possibile controllare completamente la resecabilità, la sede eloquente, la fragilità o la scelta del chirurgo. In altre parole, il fatto che la GTR sia associata a una maggiore sopravvivenza non significa che forzare una GTR in ogni paziente produca automaticamente lo stesso beneficio.

Il concetto di maximal safe resection nasce proprio da questa distinzione. L'estensione è un obiettivo oncologico, ma la sicurezza è una condizione necessaria affinché l'obiettivo abbia valore. Un nuovo deficit permanente può peggiorare il KPS, aumentare la dipendenza, richiedere riabilitazione prolungata e ridurre la possibilità di accedere alla terapia adiuvante. Nei pazienti anziani la perdita di funzione è spesso meno facilmente compensata rispetto al giovane. Pertanto, quando la resezione completa comporta un rischio elevato di danno neurologico, una PTR funzionalmente sicura può rappresentare una scelta più razionale di un tentativo di radicalità che comprometta il successivo percorso terapeutico.

La relazione tra complicanze e sopravvivenza è particolarmente rilevante. Karsy e collaboratori hanno osservato che, nell'elderly, il vantaggio associato a una maggiore EOR risultava limitato nei pazienti che sviluppavano complicanze postoperatorie; la presenza di una complicanza era inoltre un forte predittore di outcome sfavorevole. [15] Un'analisi successiva su pazienti anziani sottoposti a chirurgia ha confermato che le complicanze postoperatorie, più del semplice numero di comorbidità, sono associate a una riduzione della sopravvivenza. [8] Questi dati rafforzano l'idea che il successo dell'intervento non debba essere misurato soltanto dalla quantità di tumore rimossa.

Le complicanze che possono influenzare il decorso comprendono eventi neurologici, infettivi, tromboembolici, cardiopolmonari e metabolici. Nel database del presente studio sono registrate le complicanze postoperatorie, insieme al trattamento richiesto. Questa scelta consente di valutare non solo la frequenza degli eventi, ma il loro possibile ruolo nella traiettoria successiva. Una complicanza che prolunga la degenza o richiede cure intensive può ridurre la riserva funzionale e ritardare la radioterapia; un nuovo deficit focale può ridurre direttamente il KPS; un evento tromboembolico può imporre terapia anticoagulante e complicare la gestione oncologica.

La valutazione preoperatoria dovrebbe quindi essere orientata a due domande complementari: quale estensione della resezione è realisticamente ottenibile e quale conseguenza funzionale è ragionevole attendersi? La risposta richiede l'integrazione di imaging, esame neurologico, KPS, comorbidità e obiettivi di cura. Nel paziente con buona autonomia e lesione favorevole, il tentativo di GTR è coerente con l'evidenza disponibile. Nel paziente con sede critica o fragilità marcata, la priorità può essere ridurre l'effetto massa e ottenere un beneficio sintomatico limitando il rischio. La scelta

tra GTR e PTR deve quindi essere considerata il risultato di una selezione clinica, non soltanto una misura tecnica dell'atto chirurgico.

La valutazione dell'outcome dopo GTR e PTR/biopsia è il punto in cui l'interesse clinico della presente tesi diventa più evidente. Se i pazienti con GTR mostrano una sopravvivenza maggiore, il dato deve essere interpretato insieme al KPS e alle caratteristiche preoperatorie che hanno reso possibile una resezione più estesa. Un paziente con KPS elevato e deficit minimo è più facilmente candidato a un intervento ampio e, contemporaneamente, possiede già una prognosi di partenza migliore. Per questo l'analisi multivariata è necessaria per verificare se l'associazione tra estensione della resezione e sopravvivenza persista dopo l'aggiustamento per le principali variabili cliniche disponibili.

Anche il decorso immediatamente postoperatorio può modificare il significato dell'EOR. Se la GTR è seguita da un buon recupero e dall'avvio tempestivo della terapia adiuvante, i diversi elementi del trattamento si sommano in modo favorevole. Se, al contrario, la resezione è seguita da un deterioramento neurologico o sistemico, il paziente può non riuscire a completare radioterapia e chemioterapia. Questa interdipendenza rende poco utile valutare la chirurgia in isolamento. Il risultato realmente clinico è la capacità di trasferire il paziente dal trattamento locale al percorso oncologico successivo mantenendo un livello funzionale sufficiente.

Nel paziente elderly è inoltre importante considerare la durata del recupero. Un ricovero prolungato e la necessità di riabilitazione possono occupare una parte rilevante della sopravvivenza residua. Di conseguenza, outcome come dimissione, autonomia, recupero dei deficit e tempo all'inizio della terapia adiuvante assumono un peso pratico elevato, anche quando non sono l'endpoint statistico principale. Questo aspetto spiega perché il KPS e le complicanze siano variabili strettamente connesse alla valutazione della sopravvivenza: rappresentano il ponte tra l'atto chirurgico e il tempo di vita effettivamente trascorso in condizioni cliniche accettabili.

La preservazione del performance status nel postoperatorio può essere considerata una misura indiretta della qualità della resezione dal punto di vista clinico. Una GTR ottenuta senza nuovi deficit mantiene aperta la possibilità di proseguire il trattamento e può tradursi in un beneficio reale; una resezione più ampia associata a una perdita importante di autonomia può invece determinare un vantaggio oncologico solo teorico.

Questo concetto è particolarmente rilevante quando si interpretano studi retrospettivi, nei quali il dato di EOR tende a essere immediatamente visibile, mentre il costo funzionale può essere descritto in modo meno uniforme. Nella lettura dei risultati della presente tesi, la sopravvivenza sarà pertanto interpretata insieme alle complicanze e al profilo clinico iniziale.

La distinzione tra GTR e PTR non deve inoltre essere intesa come una contrapposizione tra successo e insuccesso. In alcune localizzazioni una PTR può essere la scelta più appropriata per preservare il linguaggio, la forza o altre funzioni essenziali; in altri casi la GTR può essere ottenuta con rischio limitato. La decisione corretta è quella che massimizza il rapporto tra controllo tumorale e sicurezza neurologica. Le linee guida sull'EOR sottolineano infatti che la sopravvivenza è soltanto uno degli outcome da considerare e che stato neurologico, cognizione e qualità di vita devono contribuire alla definizione della strategia. [11]

Un altro elemento è il rapporto tra volume residuo e trattamento successivo. Un residuo maggiore può favorire una progressione più precoce, ma la capacità di iniziare radioterapia e chemioterapia in condizioni funzionali adeguate può controbilanciare parte dello svantaggio. Viceversa, una resezione apparentemente completa che comporti un lungo recupero può ritardare il trattamento adiuvante. Questo rende necessario interpretare il risultato chirurgico come parte di una sequenza e non come endpoint autosufficiente. Nel paziente anziano, in particolare, ogni fase del percorso deve preservare le condizioni necessarie per la fase successiva.

La valutazione preoperatoria dovrebbe infine includere una stima realistica del beneficio atteso e una comunicazione chiara dell'incertezza. Le associazioni osservate tra maggiore EOR e sopravvivenza non eliminano la variabilità individuale e non permettono di garantire un determinato numero di mesi al singolo paziente. Il valore della chirurgia risiede nella possibilità di modificare favorevolmente la traiettoria di malattia in un soggetto selezionato, non nella promessa di una radicalità oncologica. Questa distinzione è fondamentale per evitare sia un atteggiamento eccessivamente conservativo basato sull'età, sia un'aggressività non proporzionata alla riserva funzionale del paziente.

In sintesi, l'evidenza disponibile supporta una strategia chirurgica attiva nei pazienti anziani selezionati, ma non una radicalità indiscriminata. L'obiettivo non è dimostrare

che la GTR debba essere perseguita in ogni soggetto ≥ 65 anni, bensì stabilire in quali pazienti una maggiore EOR possa essere ottenuta senza sacrificare la funzione. Il presente studio si inserisce in questa logica confrontando gli esiti di GTR e PTR/biopsia e analizzando contemporaneamente KPS, deficit neurologici, localizzazione tumorale, complicanze e trattamento adiuvante.

1.4 Management postoperatorio nel paziente elderly

Il trattamento del glioblastoma non termina con l'intervento. Dopo il recupero postoperatorio, la gestione richiede una valutazione multidisciplinare che tenga conto dell'estensione della resezione, dello stato neurologico, del KPS, dell'età funzionale e della tollerabilità prevista delle terapie. Negli adulti in buone condizioni generali, il trattamento di riferimento è storicamente rappresentato dalla radioterapia associata a temozolomide concomitante e successivamente adiuvante, secondo il protocollo che ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia. [16] Nei pazienti anziani, tuttavia, i regimi devono essere adattati alla riserva funzionale e non possono essere trasferiti automaticamente dalla popolazione più giovane. [17]

La radioterapia ha un ruolo consolidato anche nell'elderly. Lo studio randomizzato di Keime-Guibert e collaboratori ha dimostrato che, nei pazienti anziani con performance status adeguato, l'aggiunta della radioterapia alla terapia di supporto migliora la sopravvivenza senza determinare un peggioramento significativo della qualità di vita o delle funzioni cognitive. [18] Questo risultato ha contribuito a superare l'idea che l'età avanzata renda inefficace il trattamento oncologico. La domanda successiva è diventata come somministrare la radioterapia nel modo più efficace e sostenibile per un paziente che può tollerare con difficoltà sei settimane di trattamento quotidiano.

Roa e collaboratori hanno confrontato un corso convenzionale di radioterapia con uno schema abbreviato di 40 Gy in 15 frazioni in pazienti anziani, osservando una sopravvivenza complessivamente simile. [19] La possibilità di ridurre la durata del trattamento ha una rilevanza pratica considerevole nell'elderly, perché limita gli accessi ospedalieri, riduce il carico assistenziale e rende il trattamento più compatibile con una riserva funzionale ridotta. La radioterapia ipofrazionata è quindi diventata una componente importante del management del glioblastoma anziano, soprattutto quando un trattamento prolungato rischia di essere scarsamente tollerato.

Il Nordic trial ha ulteriormente definito questo scenario confrontando temozolomide, radioterapia standard e radioterapia ipofrazionata in pazienti di età superiore a 60 anni. Nei soggetti più anziani, temozolomide e radioterapia ipofrazionata hanno mostrato risultati favorevoli rispetto al corso radioterapico standard prolungato. [20] Parallelamente, il trial NOA-08 ha dimostrato la non inferiorità della temozolomide

rispetto alla radioterapia in pazienti anziani con neoplasie astrocitarie maligne e KPS almeno pari a 60. [21] Questi studi hanno evidenziato che nell'elderly il trattamento deve essere personalizzato e che il performance status è essenziale per decidere intensità e combinazione delle terapie.

Un passaggio decisivo è stato lo studio di Perry e collaboratori, condotto in pazienti di età ≥ 65 anni con nuova diagnosi di glioblastoma. L'associazione di radioterapia ipofrazionata, 40 Gy in 15 frazioni, con temozolomide concomitante e adiuvante ha determinato una sopravvivenza mediana superiore rispetto alla sola radioterapia, con un vantaggio anche in termini di progression-free survival. [22] Lo studio ha fornito una base solida per l'utilizzo della combinazione nei pazienti anziani sufficientemente fit. Il beneficio è risultato particolarmente evidente in presenza di metilazione del promotore MGMT, dato importante nella pratica clinica ma non oggetto dell'analisi sperimentale della presente tesi.

Il punto centrale, ai fini di questo lavoro, è che l'accesso alla terapia adiuvante dipende anche da ciò che accade prima e subito dopo l'intervento. Un paziente con KPS elevato, deficit limitati e decorso postoperatorio regolare ha maggiori probabilità di ricevere radioterapia e chemioterapia. Un paziente che sviluppa una complicanza maggiore o perde autonomia può invece non essere più idoneo allo stesso programma terapeutico. L'associazione osservata tra trattamento adiuvante e sopravvivenza non va quindi interpretata soltanto come effetto farmacologico o radioterapico: è anche un indicatore indiretto della selezione e della capacità del paziente di attraversare l'intero percorso di cura.

Le casistiche real-world confermano questa interazione. Bruno e collaboratori, in una serie di pazienti di età ≥ 65 anni, hanno osservato che GTR, KPS basale favorevole e trattamento radio-chemioterapico erano associati a una migliore sopravvivenza. [23] Il risultato è particolarmente rilevante per una tesi centrata sui fattori clinici, perché suggerisce che l'outcome deriva dalla combinazione di caratteristiche preoperatorie, qualità del recupero e possibilità di completare le terapie. L'intervento crea l'opportunità oncologica, ma questa opportunità si traduce in sopravvivenza soltanto se il paziente mantiene una condizione sufficiente per beneficiare delle fasi successive.

Nel postoperatorio precoce è quindi essenziale prevenire e trattare rapidamente le complicanze che possono modificare il performance status. Infezioni, eventi

tromboembolici, squilibri metabolici, complicanze respiratorie e peggioramenti neurologici devono essere gestiti con particolare attenzione nell'elderly. La mobilitazione precoce, la prevenzione del delirium, il controllo del dolore e un'adeguata nutrizione contribuiscono a limitare la perdita funzionale. La riabilitazione deve essere iniziata quando indicata senza ritardi non necessari, con l'obiettivo di recuperare deambulazione, linguaggio e autonomia prima dell'avvio della terapia adiuvante.

La terapia corticosteroidica è frequentemente utilizzata per il controllo dell'edema vasogenico e dei sintomi da ipertensione endocranica. Nel paziente anziano l'efficacia deve essere bilanciata con gli effetti avversi: iperglicemia, debolezza muscolare, insonnia, alterazioni psichiche, ritenzione idrica e aumentato rischio infettivo possono peggiorare la condizione generale. La strategia raccomandata è utilizzare la dose minima efficace e procedere a una riduzione quando le condizioni cliniche lo consentono. [2] Questo aspetto è particolarmente importante nei pazienti diabetici o fragili, nei quali la tossicità steroidea può interferire con il recupero.

La gestione delle crisi epilettiche deve essere individualizzata. Nei pazienti che hanno presentato una crisi è indicata una terapia antiepilettica appropriata; la profilassi prolungata in assenza di crisi non viene invece generalmente raccomandata. [2] Anche il rischio tromboembolico merita attenzione, poiché il glioblastoma e l'immobilizzazione aumentano la probabilità di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. La prevenzione deve tenere conto del rischio emorragico postoperatorio e delle condizioni cliniche complessive. Questi elementi, pur non costituendo il focus oncologico della tesi, sono essenziali perché possono influenzare KPS, complicanze e accesso al trattamento adiuvante.

La terapia di supporto comprende inoltre controllo dei sintomi, fisioterapia, logopedia quando necessaria, supporto nutrizionale, gestione del sonno e dei disturbi dell'umore, nonché un precoce coinvolgimento delle cure palliative quando appropriato. Il termine palliativo non deve essere inteso come rinuncia al trattamento, ma come presa in carico dei sintomi e degli obiettivi del paziente durante l'intero decorso. Nell'elderly la comunicazione sugli obiettivi di cura è particolarmente importante: il valore attribuito a pochi mesi di sopravvivenza aggiuntiva può dipendere dalla possibilità di trascorrerli a

domicilio, mantenere autonomia e conservare una qualità di vita compatibile con le preferenze individuali.

Il timing del trattamento adiuvante è parte integrante del management. L'avvio deve avvenire dopo un recupero sufficiente dalla chirurgia, evitando sia ritardi non necessari sia l'inizio della terapia in un paziente ancora instabile. Nell'elderly questo intervallo può essere influenzato più facilmente da infezioni, tromboembolismo, delirium, deficit neurologici o necessità riabilitative. Per tale motivo il decorso postoperatorio costituisce un passaggio prognostico rilevante: un recupero rapido consente di mantenere continuità terapeutica, mentre una degenza complessa può modificare il programma oncologico inizialmente previsto.

La scelta tra un trattamento combinato e uno schema meno intensivo deve essere guidata soprattutto dalla fitness del paziente. KPS, autonomia, comorbidità e preferenze individuali sono più informativi della sola età anagrafica. Gli studi randomizzati nell'elderly hanno infatti mostrato che esistono strategie efficaci e più brevi rispetto ai regimi tradizionali e che la terapia può essere adattata senza rinunciare necessariamente a un beneficio oncologico. [20] [22] Questo principio rafforza ulteriormente il ruolo della selezione: la chirurgia ha maggiore valore quando conduce a un paziente ancora sufficientemente fit da ricevere il trattamento più appropriato per il proprio profilo.

Il follow-up clinico e radiologico completa il percorso. Dopo il trattamento iniziale, controlli seriati permettono di riconoscere la progressione, valutare l'evoluzione dei deficit e modificare la terapia di supporto. Nel paziente anziano è particolarmente importante correlare l'imaging con l'andamento clinico, perché una variazione radiologica può avere un significato diverso in un soggetto stabile e autonomo rispetto a un paziente con rapido deterioramento. La qualità e la regolarità del follow-up influenzano anche la possibilità di stimare correttamente il tempo alla recidiva, elemento rilevante per l'analisi della PFS.

In sintesi, il management postoperatorio del glioblastoma anziano è strettamente legato alla selezione chirurgica. La terapia adiuvante non è un elemento indipendente, ma l'esito di una sequenza clinica: il paziente deve arrivare all'intervento con una riserva sufficiente, essere sottoposto a una resezione adeguata e sicura, recuperare senza complicanze maggiori e mantenere un performance status che consenta radioterapia e, quando indicata, temozolomide. Questa sequenza spiega perché, nel presente database,

il trattamento adiuvante sia una variabile essenziale nell'analisi della sopravvivenza e debba essere interpretato insieme a KPS, deficit, complicanze ed estensione della resezione.

1.5 Recidiva e prognosi

Nonostante un trattamento multimodale, il glioblastoma presenta un'elevata probabilità di progressione. La crescita infiltrante determina la persistenza di cellule neoplastiche oltre i margini della resezione e rende frequente la comparsa di una nuova progressione locale o, più raramente, distante. La recidiva costituisce quindi un evento atteso nella storia naturale della malattia e il tempo che intercorre prima della sua documentazione rappresenta un'informazione complementare alla sopravvivenza globale. [2] Nel paziente anziano tale intervallo assume anche un significato funzionale: un periodo più lungo senza progressione può corrispondere a un tempo maggiore di stabilità neurologica e di autonomia.

La progression-free survival (PFS) è comunemente definita come l'intervallo tra un tempo zero prestabilito e la progressione di malattia o il decesso, secondo la metodologia dello studio. Nel presente lavoro, tuttavia, la documentazione radiologica della progressione non era sufficientemente uniforme per definire questo endpoint in modo affidabile; la PFS viene pertanto richiamata soltanto nel confronto con la letteratura, mentre l'analisi della coorte è centrata sulla OS.

L'estensione della resezione può influenzare il tempo alla progressione, ma il rapporto non è indipendente dalle caratteristiche del paziente. Una GTR può lasciare un burden tumorale macroscopico inferiore e ritardare la ricomparsa di malattia radiologicamente evidente; allo stesso tempo, i pazienti nei quali una GTR è tecnicamente possibile sono spesso selezionati per sede più favorevole e migliore condizione clinica. La PFS deve quindi essere letta insieme all'overall survival e ai fattori di selezione, evitando di trasformarla in una misura isolata dell'efficacia chirurgica.

Alla recidiva, le opzioni terapeutiche dipendono nuovamente da KPS, sede della progressione, tempo trascorso dal primo trattamento, terapie già ricevute e preferenze del paziente. In casi selezionati possono essere considerate nuove procedure locali, re-irradiazione o trattamenti sistemici; in altri casi l'obiettivo prevalente diventa il controllo dei sintomi. [2] Nel contesto della presente tesi non è necessario sviluppare in dettaglio la terapia della recidiva: il dato rilevante è la presenza dell'evento e l'intervallo temporale che lo separa dalla resezione iniziale.

L'overall survival (OS) resta l'endpoint principale e più robusto per uno studio retrospettivo di questo tipo. La data del decesso è generalmente più facilmente definibile rispetto alla data esatta di progressione e consente di descrivere il risultato complessivo del percorso terapeutico. La OS, tuttavia, non misura l'effetto isolato della resezione: incorpora la selezione preoperatoria, l'estensione raggiunta, le complicanze, il recupero funzionale, il trattamento adiuvante e gli eventuali trattamenti successivi. Questa caratteristica, lungi dall'essere un limite assoluto, rende la OS particolarmente adatta a una domanda clinica centrata sulla traiettoria complessiva del paziente anziano. PFS e OS rispondono quindi a domande differenti. La PFS descrive il tempo durante il quale non viene documentata una progressione, mentre la OS rappresenta l'esito finale dell'intero percorso. Un paziente può presentare una progressione precoce e vivere più a lungo grazie a trattamenti successivi, oppure mantenere una stabilità radiologica relativamente prolungata ma andare incontro a un rapido peggioramento sistemico. Nell'elderly questa distinzione è importante perché gli eventi intercurrenti e la tollerabilità dei trattamenti successivi possono incidere in modo significativo sulla sopravvivenza complessiva.

Negli studi retrospettivi la valutazione della progressione è particolarmente sensibile alla completezza del follow-up. La data di progressione dipende dalla frequenza degli esami, dalla disponibilità delle immagini e dal momento in cui viene riconosciuto il cambiamento radiologico. La OS è generalmente meno esposta a questa variabilità e, nel presente studio, rappresenta l'endpoint di sopravvivenza analizzato.

Le analisi dei trial dedicati all'elderly confermano che il performance status e l'estensione della resezione mantengono un valore prognostico anche quando vengono considerati insieme a trattamento e comorbidità. [6] Nelle casistiche chirurgiche, inoltre, la preservazione del KPS e l'assenza di complicanze risultano strettamente associate a una maggiore sopravvivenza. [15] Il paziente che vive più a lungo non è necessariamente soltanto quello in cui è stata rimossa più neoplasia, ma quello nel quale la resezione è stata integrata con un buon recupero e un successivo trattamento oncologico.

La prognosi dell'elderly deve quindi essere comunicata in modo individualizzato. Le mediane di sopravvivenza descritte negli studi sono utili per informare, ma non predicono il destino del singolo paziente. Un soggetto di 75 anni con KPS elevato,

deficit limitati, lesione resecabile e possibilità di completare la radio-chemioterapia può avere un decorso molto diverso da un coetaneo fragile, dipendente e con grave compromissione neurologica. La valutazione dei fattori clinici consente di trasformare l'età da criterio di esclusione a variabile inserita in un quadro prognostico più ampio.

In questa prospettiva, anche un incremento di sopravvivenza misurato in mesi può essere clinicamente significativo. Il significato non deriva soltanto dal numero assoluto di mesi, ma dalla qualità funzionale del tempo guadagnato. Il razionale della presente tesi è verificare quali pazienti anziani sottoposti a trattamento chirurgico presentino una sopravvivenza più favorevole e quali variabili possano aiutare a riconoscerli prima dell'intervento. GTR e PTR/biopsia rappresentano differenti livelli di trattamento chirurgico; KPS, deficit neurologici, complicanze e trattamento adiuvante permettono di interpretare il loro rapporto con la OS.

2. OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio ha lo scopo di descrivere l'outcome dei pazienti elderly, definiti come soggetti di età pari o superiore a 65 anni, sottoposti a resezione chirurgica per glioblastoma e di identificare i fattori clinici che possono contribuire alla selezione del candidato all'intervento. La domanda centrale non è stabilire se l'età avanzata costituisca di per sé una controindicazione, ma comprendere quali caratteristiche distinguano i pazienti nei quali una strategia chirurgica attiva è associata a una sopravvivenza più favorevole. L'endpoint principale è l'overall survival (OS), calcolata a partire dalla data dell'intervento e analizzata nell'intera coorte e in relazione all'estensione della resezione.

L'analisi chirurgica è centrata sulle due categorie utilizzate nel database statistico: gross-total resection (GTR) e PTR/biopsia. Il confronto tra questi gruppi permette di valutare se una resezione macroscopicamente completa si associ a una differenza di sopravvivenza rispetto a una procedura meno estesa o diagnostica. Poiché il disegno è osservazionale e retrospettivo, tale associazione non può essere interpretata automaticamente come effetto causale dell'estensione della resezione: la possibilità di ottenere una GTR dipende infatti anche dalla sede della lesione, dal profilo neurologico, dal KPS e dalla selezione effettuata prima dell'intervento. Per questo la procedura chirurgica viene analizzata insieme alle principali variabili cliniche disponibili.

Tra i fattori preoperatori vengono considerati età, sesso, comorbidità, sintomatologia d'esordio, deficit neurologici all'ingresso, Karnofsky Performance Status e localizzazione tumorale. Queste variabili rappresentano gli elementi più direttamente utilizzabili nel colloquio e nella valutazione del paziente anziano. Particolare attenzione è riservata al KPS e all'entità dei deficit neurologici, poiché esprimono il livello di autonomia e la riserva funzionale prima dell'intervento. L'ipotesi clinica è che un buon performance status e una compromissione neurologica limitata identifichino pazienti maggiormente in grado di tollerare la resezione, recuperare e proseguire il trattamento oncologico.

Vengono inoltre valutati gli eventi perioperatori e il trattamento successivo. La presenza di complicanze postoperatorie viene considerata per il potenziale impatto sul recupero funzionale e sulla possibilità di iniziare radioterapia e chemioterapia. Il trattamento

adiuvante è incluso nell'analisi perché rappresenta una componente determinante del percorso terapeutico e, allo stesso tempo, un indicatore della capacità del paziente di mantenere una condizione clinica postoperatoria tale da accedere a trattamento adiuvante.

Il disegno dello studio ha quindi una finalità prevalentemente prognostica ed esplorativa. Non essendo presente un gruppo di controllo non sottoposto a resezione, l'analisi non è strutturata per quantificare un effetto causale dell'intervento rispetto a strategie alternative; essa descrive invece la sopravvivenza dei pazienti selezionati per la chirurgia e verifica quali caratteristiche siano associate a esiti più favorevoli all'interno di questa popolazione. Questa precisazione è essenziale per mantenere coerente l'interpretazione dei risultati con la natura osservazionale dello studio e per evitare conclusioni che i dati non possono sostenere.

L'obiettivo finale è quindi costruire un'interpretazione clinica della sopravvivenza nella popolazione elderly operata per glioblastoma. Più che ricercare un singolo cut-off universale, lo studio mira a individuare una combinazione di elementi favorevoli, buon KPS, deficit contenuti, resezione più estesa quando sicura, assenza di complicanze maggiori e possibilità di completare la terapia adiuvante, che possa supportare la selezione del paziente. In una patologia in cui la prognosi è spesso espressa in mesi, riconoscere chi può ottenere un periodo di vita aggiuntivo mantenendo una ragionevole autonomia rappresenta un obiettivo clinicamente rilevante per il paziente, la famiglia e il team multidisciplinare.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico su una coorte di 33 pazienti di età pari o superiore a 65 anni sottoposti a resezione chirurgica per glioblastoma nel periodo compreso tra il 2020 e il 2024 presso la Clinica di Neurochirurgia dell'AOU di Ancona. Il disegno dello studio deriva dalla revisione di dati clinici e di follow-up raccolti nella pratica assistenziale. La natura retrospettiva consente di analizzare l'associazione tra caratteristiche preoperatorie, decorso perioperatorio e sopravvivenza.

Per ciascun paziente sono stati registrati i principali dati anagrafici e clinici disponibili al momento dell'intervento. Le variabili basali comprendono età, sesso e comorbidità, con particolare attenzione alle patologie riportate nella documentazione clinica. Sono stati inoltre raccolti la sintomatologia d'esordio, i deficit neurologici presenti all'ingresso, il Karnofsky Performance Status preoperatorio e la localizzazione del tumore. Queste informazioni sono state selezionate perché direttamente correlate alla condizione funzionale e potenzialmente utili per la decisione chirurgica nell'elderly.

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, la casistica è stata suddivisa secondo la codifica utilizzata nell'analisi in gross-total resection (GTR) e PTR/biopsia. Il secondo gruppo comprendeva i pazienti sottoposti a resezione parziale o a procedura biottrica. Sono state valutate anche le complicanze postoperatorie e l'eventuale trattamento necessario per la loro gestione. Queste variabili sono state considerate rilevanti per la possibilità che una complicanza postoperatoria prolunghi la degenza e condizioni l'accesso alle terapie successive.

Il percorso oncologico successivo all'intervento è stato ricostruito sulla base della documentazione disponibile, registrando l'esecuzione di radioterapia, chemioterapia o trattamento combinato. Per la valutazione della sopravvivenza è stata acquisita la data del decesso; quando necessario, il follow-up è stato completato mediante revisione della documentazione clinica disponibile.

L'endpoint principale è l'overall survival, definita come l'intervallo tra la data dell'intervento chirurgico e la data del decesso. Tutti i 33 pazienti sono stati codificati come eventi. L'analisi è finalizzata a mettere in relazione la OS con il profilo clinico del paziente, la procedura chirurgica, la presenza di complicanze e il trattamento adiuvante.

3.1.1 Criteri di inclusione

Sono stati inclusi nello studio i pazienti che soddisfacevano congiuntamente i seguenti criteri: età ≥ 65 anni al momento dell'intervento; diagnosi di glioblastoma; trattamento chirurgico mediante GTR, resezione parziale o biopsia nel periodo 2020–2024; classificazione della procedura nel gruppo GTR oppure PTR/biopsia; disponibilità della documentazione clinica necessaria per ricostruire almeno le principali variabili preoperatorie e l'overall survival.

3.1.2 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi i pazienti di età inferiore a 65 anni, i casi privi di conferma diagnostica di glioblastoma, i pazienti non sottoposti a GTR, resezione parziale o biopsia nel periodo considerato e i casi nei quali la documentazione non consentiva di ricostruire le informazioni essenziali per il calcolo della sopravvivenza globale.

3.2 Materiale clinico e valutazione funzionale

La raccolta del materiale clinico è stata effettuata mediante revisione delle cartelle, dei referti e della documentazione di follow-up disponibile per ciascun paziente. La struttura del database è stata mantenuta come riferimento per la definizione delle variabili, evitando di introdurre retrospettivamente parametri non registrati in modo uniforme. Sono stati raccolti dati anagrafici, comorbidità, modalità di esordio, deficit neurologici all'ingresso, KPS preoperatorio, localizzazione della neoplasia, tipo di resezione, complicanze, trattamento delle complicanze, terapia adiuvante, eventuale data di recidiva e data del decesso.

La sintomatologia d'esordio e il deficit neurologico all'ingresso sono stati considerati separatamente. I sintomi descrivono il motivo che ha portato il paziente alla valutazione e possono comprendere disturbi cognitivi, crisi epilettiche, cefalea, alterazioni del linguaggio, disturbi della marcia o deficit focali. Il deficit neurologico all'ingresso rappresenta invece la compromissione clinica presente al momento della valutazione neurochirurgica e può influenzare direttamente il livello di autonomia.

La localizzazione tumorale è stata registrata secondo la sede descritta nella documentazione radiologica e clinica. Il dato è stato mantenuto in forma coerente con il database, perché il suo significato è soprattutto clinico: la sede può influenzare il tipo di sintomatologia, la possibilità di ottenere una resezione più estesa e il rischio di deficit postoperatori. Non sono state effettuate, in questa fase, ricostruzioni volumetriche o classificazioni neuroradiologiche aggiuntive non presenti nella raccolta originaria.

Le variabili testuali relative a sintomi, deficit, complicanze e trattamenti sono state riportate nel database sulla base della documentazione clinica e successivamente ricondotte, per l'analisi, a categorie omogenee quando necessario.

Il Karnofsky Performance Status è stato utilizzato come misura sintetica della funzione preoperatoria. La scala varia da 100, corrispondente a piena attività e assenza di limitazioni significative, a 0, corrispondente al decesso, con intervalli di 10 punti. [24] Valori elevati indicano una maggiore autonomia, mentre punteggi più bassi descrivono una crescente necessità di assistenza. Nel presente studio il KPS è riferito alla condizione precedente all'intervento ed è analizzato come potenziale fattore associato alla sopravvivenza e come elemento utile alla selezione del paziente elderly.

Ai fini dell'interpretazione clinica, il KPS non viene considerato in modo isolato. Un punteggio ridotto può dipendere da un deficit neurologico direttamente causato dal tumore e potenzialmente migliorabile dopo decompressione, oppure da una compromissione generale e cronica meno reversibile. Per questo il valore viene letto insieme ai deficit neurologici e alle comorbidità. In particolare, il livello di 70 assume un significato clinico pratico perché identifica un paziente ancora in grado di provvedere a sé stesso, pur con limitazioni nelle normali attività; valori di 80-90 descrivono una autonomia ancora maggiore e sono frequentemente associati a una migliore tollerabilità del trattamento multimodale.

Il trattamento adiuvante viene registrato distinguendo protocollo di STUPP , sola radioterapia e assenza di terapia adiuvante. La data del decesso costituisce la base per il calcolo dell'overall survival, unico endpoint temporale di sopravvivenza analizzato nel presente studio.

KPS	Descrizione funzionale
100	Normale; nessun disturbo, nessuna limitazione significativa.
90	Capace di attività normale; segni o sintomi lievi.
80	Attività normale con sforzo; alcuni segni o sintomi di malattia.
70	Autosufficiente; incapace di svolgere attività normale o lavoro attivo.
60	Richiede assistenza occasionale, ma soddisfa gran parte dei bisogni personali.
50	Richiede notevole assistenza e frequenti cure mediche.
40	Disabile; richiede assistenza e cure speciali.
30	Gravemente disabile; indicazione al ricovero, senza imminente rischio di morte.
20	Molto compromesso; necessita di ricovero e trattamento di supporto attivo.
10	Moribondo; rapida progressione verso il decesso.
0	Decesso.

Tabella 1. Karnofsky Performance Status Scale, adattata dalla descrizione originale di Karnofsky e Burchenal [24].

Ambito	Variabili raccolte
Dati basali	Età, sesso, comorbidità
Presentazione clinica	Sintomi d'esordio, deficit neurologici all'ingresso
Funzione	KPS preoperatorio
Neoplasia	Localizzazione tumorale
Trattamento chirurgico	Procedura chirurgica: GTR / PTR-biopsia
Decorso perioperatorio	Complicanze postoperatorie; trattamento delle complicanze
Trattamento postoperatorio	STUPP, Radioterapia only , sola chemioterapia
Outcome	Data del decesso e overall survival

Tabella 2. Sintesi delle principali variabili presenti nel database dello studio.

L'insieme di queste variabili costituisce la base della successiva analisi statistica. L'impostazione privilegia parametri clinici immediatamente disponibili e riproducibili nella pratica quotidiana, con particolare attenzione alla relazione tra autonomia preoperatoria, deficit neurologici, estensione della resezione e possibilità di completare il percorso postoperatorio.

3.3 Valutazione dell'outcome e follow-up

L'endpoint principale dello studio è stato l'overall survival (OS), definita come l'intervallo di tempo compreso tra la data dell'intervento chirurgico e la data del decesso. Per tutti i 33 pazienti inclusi nella coorte era disponibile la data di morte e ciascun soggetto è stato pertanto codificato come evento nell'analisi di sopravvivenza; non erano presenti osservazioni censurate per pazienti ancora vivi al termine del follow-up.

Il follow-up è stato ricostruito mediante la documentazione clinica disponibile, integrando le informazioni relative al decorso postoperatorio, all'eventuale trattamento adiuvante e alla data del decesso. Ai fini della presente analisi non è stata utilizzata la progression-free survival come endpoint, poiché la documentazione temporale della progressione radiologica non era sufficientemente uniforme nell'intera coorte per consentire una stima omogenea e metodologicamente robusta. L'analisi è stata quindi centrata sulla OS, considerata l'endpoint temporale più affidabile e completo per il campione disponibile.

La sopravvivenza è stata descritta sia nell'intera popolazione sia in relazione alla procedura chirurgica, distinguendo i pazienti sottoposti a gross-total resection (GTR) da quelli inclusi nel gruppo PTR/biopsia. Sono state inoltre condotte analisi esplorative

stratificate per età, performance status preoperatorio e localizzazione tumorale, con l'obiettivo di valutare se tali caratteristiche fossero associate a differenze nella distribuzione della sopravvivenza all'interno di una popolazione elderly già selezionata per il trattamento chirurgico.

3.4 Analisi statistica

Le caratteristiche cliniche e demografiche sono state riassunte mediante statistiche descrittive. L'età è stata espressa come media e deviazione standard, mentre le variabili categoriche sono state riportate come frequenze assolute e percentuali. Il confronto dell'età media tra i gruppi GTR e PTR/biopsia è stato effettuato mediante Welch's t test. Per le variabili categoriche sono stati utilizzati test esatti, in particolare il test esatto di Fisher e, quando necessario per tabelle di contingenza con più categorie, il test esatto di Fisher-Freeman-Halton.

La sopravvivenza globale è stata stimata con il metodo di Kaplan-Meier. Le curve di sopravvivenza sono state confrontate mediante log-rank test. Sono state calcolate la mediana di OS con intervallo di confidenza al 95% e le probabilità stimate di sopravvivenza a 6 e 12 mesi. Il confronto principale ha riguardato la procedura chirurgica, GTR rispetto a PTR/biopsia; sono state inoltre eseguite analisi esplorative secondo classe di età (<70 vs ≥ 70 anni), KPS preoperatorio (<70 vs ≥ 70) e localizzazione tumorale (corticale vs profonda).

L'associazione tra le variabili cliniche e il rischio di morte è stata valutata mediante modelli di regressione di Cox a rischi proporzionali. In una prima fase sono state eseguite analisi univariate per procedura chirurgica, età, KPS preoperatorio, localizzazione tumorale, sesso, crisi epilettiche, deficit neurologico focale e trattamento adiuvante. Il modello multivariato principale ha incluso la procedura chirurgica insieme a età, KPS preoperatorio e localizzazione tumorale, selezionate come covariante clinicamente rilevanti disponibili prima dell'intervento.

È stato inoltre costruito un modello multivariato esplorativo comprendente il trattamento adiuvante. Tale variabile è stata considerata separatamente dal modello principale. I risultati dei modelli di Cox sono stati espressi come hazard ratio (HR) o adjusted hazard ratio (aHR), con intervalli di confidenza al 95%.

L'assunzione di proporzionalità dei rischi è stata valutata mediante residui di Schoenfeld. L'influenza delle singole osservazioni sulla stima del modello è stata esplorata attraverso un'analisi leave-one-out. Tutti i test sono stati eseguiti a due code e il livello di significatività statistica è stato fissato a $\alpha = 0,05$

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in studio

La coorte comprendeva 33 pazienti di età pari o superiore a 65 anni affetti da glioblastoma. L'età media dell'intera popolazione era pari a $72,1 \pm 4,2$ anni; 22 pazienti (66,7%) avevano almeno 70 anni e 20 (60,6%) erano di sesso maschile. Un KPS preoperatorio ≥ 70 era presente in 22 pazienti (66,7%). Nove pazienti (27,3%) avevano presentato crisi epilettiche e 12 (36,4%) un deficit neurologico focale. La localizzazione tumorale era classificata come profonda in 12 casi (36,4%), mentre 18 neoplasie (54,5%) interessavano l'emisfero destro e le restanti 15 (45,5%) l'emisfero sinistro.

Per quanto riguarda il trattamento postoperatorio, 16 pazienti (48,5%) hanno ricevuto il protocollo di STUPP, 9 (27,3%) la sola radioterapia e 8 (24,2%) non hanno ricevuto alcun trattamento adiuvante; nessun paziente ha ricevuto la sola chemioterapia. Le complicanze postoperatorie sono state osservate complessivamente in 9 pazienti (27,3%).

4.2 Caratteristiche dei pazienti in relazione all'estensione della resezione

Diciotto pazienti (54,5%) erano inclusi nel gruppo GTR e 15 (45,5%) nel gruppo PTR/biopsia. Le principali caratteristiche basali dei due gruppi sono riportate nella Tabella 3.

Non sono emerse differenze statisticamente significative per età media, quota di pazienti di età ≥ 70 anni, sesso, KPS preoperatorio, crisi epilettiche, deficit neurologico focale, localizzazione profonda o lateralità della neoplasia.

L'età media era di $71,7 \pm 4,0$ anni nel gruppo GTR e $72,5 \pm 4,7$ anni nel gruppo PTR/biopsia ($p=0,630$). Un KPS preoperatorio ≥ 70 era presente nel 77,8% dei pazienti GTR e nel 53,3% dei pazienti PTR/biopsia ($p=0,163$). La localizzazione profonda era osservata nel 27,8% dei casi GTR e nel 46,7% dei casi PTR/biopsia ($p=0,300$).

Analogamente, deficit neurologico focale e crisi epilettiche non mostravano differenze statisticamente significative tra i gruppi.

Caratteristica	Totale (n=33)	GTR (n=18)	PTR/biopsia (n=15)	P
Età, anni, media (DS)	72,1 (4,2)	71,7 (4,0)	72,5 (4,7)	0,630
Età ≥70 anni	22 (66,7%)	12 (66,7%)	10 (66,7%)	1,000
Sesso maschile	20 (60,6%)	11 (61,1%)	9 (60,0%)	1,000
KPS preoperatorio ≥70	22 (66,7%)	14 (77,8%)	8 (53,3%)	0,163
Crisi epilettiche	9 (27,3%)	6 (33,3%)	3 (20,0%)	0,458
Deficit neurologico focale	12 (36,4%)	6 (33,3%)	6 (40,0%)	0,731
Localizzazione profonda	12 (36,4%)	5 (27,8%)	7 (46,7%)	0,300
Tumore emisferico destro	18 (54,5%)	12 (66,7%)	6 (40,0%)	0,170
Complicanze postoperatorie	9 (27,3%)	2 (11,1%)	7 (46,7%)	0,047
Protocollo di STUPP	16 (48,5%)	11 (61,1%)	5 (33,3%)	0,211*
Sola radioterapia	9 (27,3%)	3 (16,7%)	6 (40,0%)	
Sola chemioterapia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Nessun trattamento adiuvante	8 (24,2%)	4 (22,2%)	4 (26,7%)	

Tabella 3. Caratteristiche cliniche, demografiche, tumorali e terapeutiche della coorte complessiva e dei gruppi chirurgici. I valori sono espressi come media (deviazione standard) o n (%).

**Valore di p riferito al confronto complessivo della distribuzione del trattamento adiuvante. GTR, gross-total resection; PTR, partial tumor resection; KPS, Karnofsky Performance Status.*

4.3 Analisi della sopravvivenza globale

4.3.1 Sopravvivenza globale nell'intera coorte

Tutti i 33 pazienti sono stati registrati come eventi ai fini dell'analisi della sopravvivenza globale. Nell'intera coorte la OS mediana era pari a 184 giorni (IC 95%: 116-246), corrispondenti a circa 6,0 mesi. La probabilità stimata di sopravvivenza era del 51,5% a 6 mesi e del 18,2% a 12 mesi.

Gruppo	n	OS mediana (giorni)	IC 95% (giorni)	OS a 6 mesi	OS a 12 mesi
Intera coorte	33	184	116-246	51,5%	18,2%
GTR	18	246	184-324	77,8%	27,8%
PTR/biopsia	15	113	81-144	20,0%	6,7%

Tabella 4. Sopravvivenza globale nell'intera coorte e secondo il gruppo chirurgico. OS, overall survival; IC, intervallo di confidenza; GTR, gross-total resection; PTR, partial tumor resection.

4.3.2 Sopravvivenza globale in relazione all'estensione della resezione: GTR vs PTR/biopsia

La OS mediana era di 246 giorni (IC 95%: 184-324), pari a circa 8,1 mesi, nel gruppo GTR e di 113 giorni (IC 95%: 81-144), pari a circa 3,7 mesi, nel gruppo PTR/biopsia. La differenza tra le mediane era quindi di 133 giorni, equivalenti a circa 4,4 mesi. A 6 mesi la sopravvivenza stimata era del 77,8% dopo GTR e del 20,0% dopo PTR/biopsia; a 12 mesi era rispettivamente del 27,8% e del 6,7%.

Le curve di Kaplan-Meier mostravano una separazione precoce che si manteneva nel corso del follow-up. Il confronto mediante log-rank test evidenziava una differenza statisticamente significativa tra i gruppi ($\chi^2=7,22$; $p=0,007$), indicando una diversa esperienza di sopravvivenza complessiva nel tempo e non soltanto una differenza delle mediane.

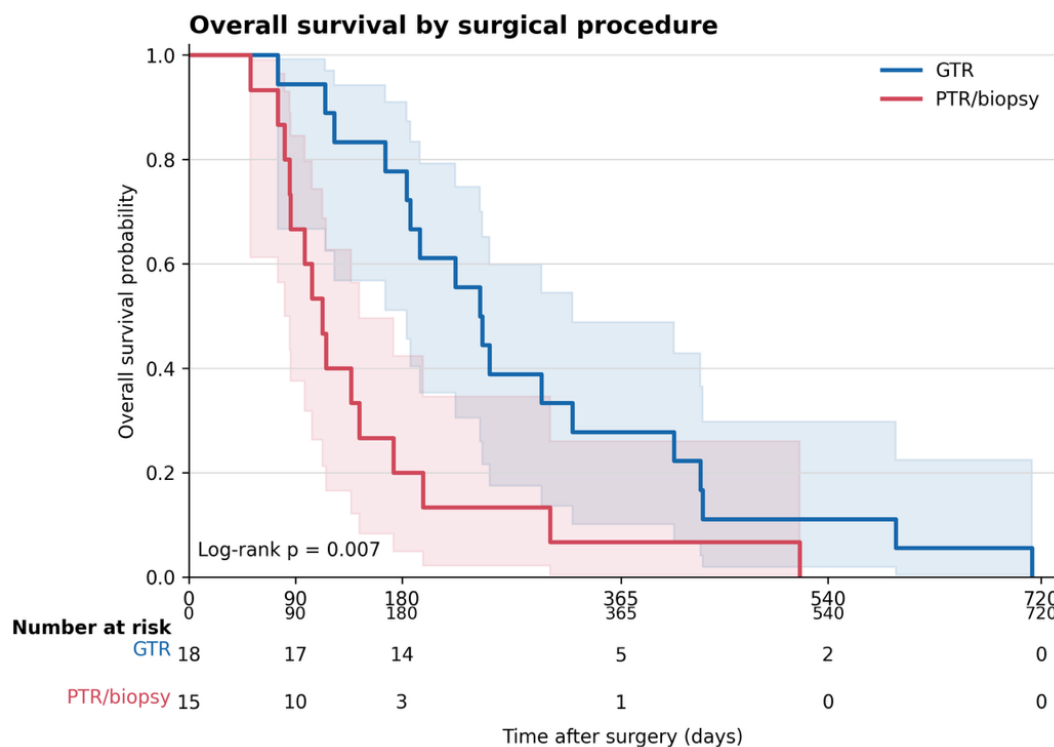


Figura 5. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale dopo GTR e PTR/biopsia, con intervalli di confidenza al 95% e numero di pazienti a rischio. Il confronto tra le curve è stato effettuato mediante log-rank test.

4.4 Analisi dei fattori associati alla sopravvivenza globale

4.4.1 Analisi univariata mediante regressione di Cox

All'analisi di Cox univariata, la GTR risultava associata a un hazard di morte inferiore rispetto a PTR/biopsia (HR 0,38; IC 95%: 0,19-0,79; $p=0,009$). Anche la somministrazione di un qualsiasi trattamento adiuvante, rispetto all'assenza di terapia adiuvante, risultava associata a un hazard di morte inferiore (HR 0,17; IC 95%: 0,06-0,45; $p<0,001$). Età, KPS preoperatorio, localizzazione tumorale, sesso, crisi epilettiche e deficit neurologico focale non raggiungevano la significatività statistica nell'analisi univariata.

In particolare, l'età mostrava HR 1,04 per incremento di un anno ($p=0,346$), il KPS ≥ 70 rispetto a <70 HR 0,89 ($p=0,761$) e la localizzazione profonda rispetto a corticale HR

0,96 (p=0,913). Anche sesso maschile, crisi epilettiche e deficit focale presentavano intervalli di confidenza ampi e valori di p superiori a 0,05.

4.4.2 Analisi multivariata mediante regressione di Cox

Nel modello multivariato principale, aggiustato per età, KPS preoperatorio e localizzazione tumorale, la GTR rimaneva indipendentemente associata a un minor hazard di morte rispetto a PTR/biopsia (aHR 0,23; IC 95%: 0,09-0,61; p=0,003), l'età (aHR 1,02 per incremento di un anno; IC 95%: 0,92-1,12; p=0,749), il KPS ≥ 70 (aHR 1,07; IC 95%: 0,46-2,53; p=0,870) e la localizzazione profonda (aHR 0,46; IC 95%: 0,17-1,25; p=0,127) non risultavano significativamente associati alla OS nel modello aggiustato.

Variabile	HR univariato (IC 95%)	p	HR aggiustato (IC 95%)	p
GTR vs PTR/biopsia	0,38 (0,19-0,79)	0,009	0,23 (0,09-0,61)	0,003
Età, incremento di 1 anno	1,04 (0,95-1,14)	0,346	1,02 (0,92-1,12)	0,749
KPS ≥ 70 vs < 70	0,89 (0,42-1,87)	0,761	1,07 (0,46-2,53)	0,870
Sede profonda vs corticale	0,96 (0,46-1,99)	0,913	0,46 (0,17-1,25)	0,127
Sesso maschile vs femminile	0,61 (0,30-1,26)	0,180	-	-
Crisi epilettiche: sì vs no	1,07 (0,49-2,32)	0,869	-	-
Deficit focale: sì vs no	0,93 (0,45-1,92)	0,847	-	-
Trattamento adiuvante: sì vs no	0,17 (0,06-0,45)	<0,001	-	-

Tabella 5. Analisi di regressione di Cox univariata e multivariata dei fattori associati alla sopravvivenza globale. Il modello aggiustato principale includeva procedura chirurgica, età, KPS e localizzazione tumorale. HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; GTR, gross-total resection; PTR, partial tumor resection; KPS, Karnofsky Performance Status.

4.4.3 Ruolo di età, KPS preoperatorio e localizzazione tumorale

Le analisi esplorative di Kaplan-Meier non hanno mostrato differenze statisticamente significative nella OS in relazione alla classe di età (< 70 vs ≥ 70 anni; log-rank

p=0,412), al KPS preoperatorio (<70 vs ≥70; p=0,758) o alla localizzazione tumorale (corticale vs profonda; p=0,912). I risultati erano coerenti con le stime dei modelli di Cox, nei quali nessuna delle tre variabili raggiungeva la significatività statistica.

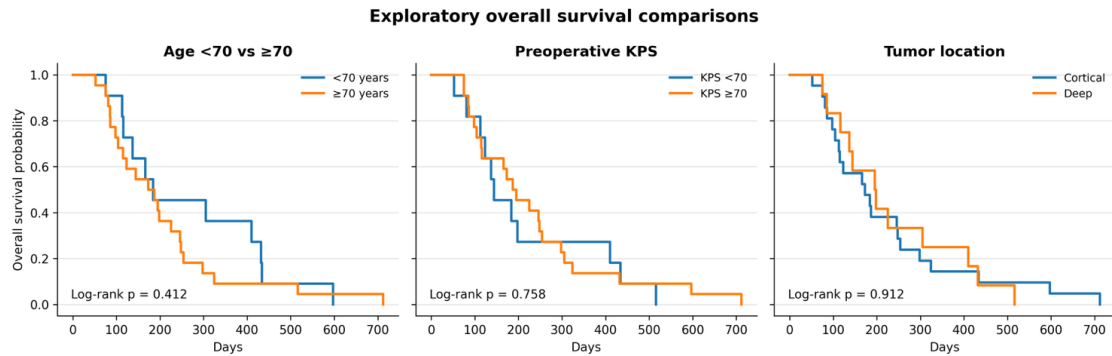


Figura 6. Confronti esplorativi mediante curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale secondo età, KPS preoperatorio e localizzazione tumorale. I valori di p derivano dal log-rank test. KPS, Karnofsky Performance Status.

4.5 Trattamento adiuvante e sopravvivenza

Nella coorte complessiva, 25 pazienti (75,8%) hanno ricevuto almeno un trattamento adiuvante, mentre 8 (24,2%) non hanno ricevuto ulteriori terapie oncologiche. Sedici pazienti sono stati trattati secondo il protocollo di STUPP e 9 con la sola radioterapia. La distribuzione complessiva del trattamento adiuvante non differiva in modo statisticamente significativo tra GTR e PTR/biopsia (p=0,211), sebbene il protocollo di STUPP fosse numericamente più frequente nel gruppo GTR (61,1% vs 33,3%).

Alla Cox univariata, la ricezione di qualsiasi trattamento adiuvante era associata a un hazard di morte inferiore rispetto all'assenza di trattamento (HR 0,17; IC 95%: 0,06-0,45; p<0,001). In un modello multivariato esplorativo che includeva anche il trattamento adiuvante, la GTR rimaneva associata a un minor hazard di morte (aHR 0,21; IC 95%: 0,07-0,57; p=0,002) e il trattamento adiuvante manteneva a sua volta un'associazione significativa con la sopravvivenza (aHR 0,15; IC 95%: 0,05-0,42; p<0,001).

4.6 Complicanze postoperatorie

Le complicanze postoperatorie sono state osservate in 9 pazienti su 33 (27,3%). La loro frequenza era pari all'11,1% nel gruppo GTR (2/18) e al 46,7% nel gruppo PTR/biopsia (7/15), con una differenza statisticamente significativa tra i gruppi ($p=0,047$).

5. DISCUSSIONE

5.1 Principali risultati dello studio

Il presente studio ha analizzato una coorte monocentrica di 33 pazienti di età ≥ 65 anni sottoposti a trattamento chirurgico per glioblastoma. Il risultato principale è rappresentato dalla differenza di sopravvivenza globale osservata tra i 18 pazienti sottoposti a GTR e i 15 pazienti del gruppo PTR/biopsia. La OS mediana è risultata pari a 246 giorni dopo GTR e a 113 giorni dopo PTR/biopsia, con una differenza di circa 4,4 mesi. In una patologia caratterizzata da una prognosi complessivamente breve, tale intervallo assume un significato clinico rilevante, soprattutto se il tempo guadagnato è associato al mantenimento di una condizione funzionale compatibile con il successivo trattamento oncologico.

La differenza non riguardava soltanto il valore mediano. Le curve di Kaplan-Meier si separavano precocemente e rimanevano distinte durante il follow-up, con log-rank $p=0,007$. Anche le stime a tempi prefissati mostravano un divario marcato: a 6 mesi la sopravvivenza era del 77,8% nel gruppo GTR e del 20,0% nel gruppo PTR/biopsia; a 12 mesi le percentuali erano rispettivamente del 27,8% e del 6,7%. Questi dati identificano l'estensione della procedura come il principale fattore associato alla OS nella coorte esaminata.

L'analisi di regressione rafforza il dato descrittivo. Nella Cox univariata la GTR era associata a HR 0,38; dopo aggiustamento per età, KPS preoperatorio e localizzazione tumorale, l'associazione rimaneva significativa con aHR 0,23. La formulazione corretta è quindi che, nel modello costruito sui dati disponibili, la GTR è risultata indipendentemente associata a un minor hazard di morte. Il termine 'indipendentemente' va riferito alle covariate effettivamente incluse e non equivale a una dimostrazione causale, poiché non possono essere esclusi selection bias e confondenti residui.

Un secondo risultato rilevante riguarda il trattamento adiuvante. Qualsiasi terapia adiuvante era associata a un hazard di morte nettamente inferiore rispetto all'assenza di trattamento, e nel modello esplorativo comprendente questa variabile sia GTR sia terapia adiuvante mantenevano un'associazione significativa con la OS. L'interpretazione più coerente è quella di un percorso multimodale, nel quale resezione,

recupero postoperatorio e trattamento oncologico successivo sono strettamente interdipendenti.

Età (<70 o ≥ 70), KPS preoperatorio e localizzazione non hanno invece raggiunto la significatività statistica nella coorte. Questo risultato non autorizza a concludere che tali variabili non abbiano valore prognostico. Il campione comprende esclusivamente pazienti elderly già selezionati per un trattamento chirurgico e presenta una numerosità limitata; di conseguenza, differenze clinicamente plausibili possono non raggiungere la soglia convenzionale di significatività. La Discussione deve quindi integrare il dato statistico con quanto riportato in casistiche più ampie.

Infine, le complicanze postoperatorie sono risultate più frequenti nel gruppo PTR/biopsia. Il dato è clinicamente interessante, ma non dimostra che la GTR riduca il rischio di complicanze. È più plausibile che il gruppo non-GTR includa una maggiore proporzione di casi complessi, profondi, infiltranti o caratterizzati da condizioni cliniche meno favorevoli. Nel complesso, i risultati convergono sul concetto di maximal safe resection: massimizzare l'estensione quando ciò è compatibile con la preservazione neurologica e con la possibilità di proseguire il trattamento multimodale.

5.2 Estensione della resezione e sopravvivenza globale nel paziente elderly

L'estensione della resezione rappresenta il nucleo principale della presente tesi. Il vantaggio osservato dopo GTR è coerente con il principio secondo cui la riduzione del burden tumorale macroscopico può contribuire a prolungare il controllo della malattia e a migliorare il decorso clinico. Nel glioblastoma, tuttavia, la resezione non è mai biologicamente radicale: la natura diffusamente infiltrante della neoplasia rende inevitabile la persistenza di cellule tumorali oltre i margini visibili. Per questo il significato della GTR deve essere interpretato come parte di una strategia multimodale e non come trattamento curativo isolato.

Il nostro dato - 246 vs 113 giorni di OS mediana - suggerisce che, all'interno di una popolazione anziana selezionata per il trattamento chirurgico, una resezione macroscopicamente completa si associa a una traiettoria di sopravvivenza più favorevole. Il mantenimento della significatività dopo aggiustamento per età, KPS e

sede tumorale rende l'associazione particolarmente rilevante, pur non eliminando l'effetto di variabili non misurate come volume tumorale, eloquenza, frailty, grado di infiltrazione, esperienza chirurgica e criteri individuali di resecabilità.

5.2.1 Confronto con gli studi a favore della gross-total resection

I risultati sono in linea con diverse casistiche dedicate al glioblastoma nell'anziano. Oszvald e collaboratori hanno osservato che, tra i pazienti elderly sottoposti a resezione, la sopravvivenza era significativamente più favorevole quando veniva ottenuta una rimozione completa; nella loro serie l'età rimaneva prognosticamente sfavorevole nei pazienti sottoposti a biopsia, ma non in quelli sottoposti a resezione, sostenendo l'idea che l'età cronologica non debba costituire da sola un limite all'approccio chirurgico [10]. Babu e collaboratori hanno riportato, in una coorte di pazienti anziani trattati con strategie moderne, una OS mediana di 14,1 mesi dopo GTR rispetto a 9,6 mesi dopo resezione subtotale, confermando un'associazione significativa tra extent of resection e sopravvivenza [13]. Analogamente, le analisi di registro di Noorbakhsh e di Lopez-Rivera hanno mostrato che resezioni più estese continuano ad associarsi a outcome favorevoli anche nelle fasce geriatriche più avanzate [29] [14].

La revisione sistematica e meta-analisi di Almenawer et al., comprendente oltre 12.000 pazienti anziani con glioma di alto grado, ha rilevato che la resezione, rispetto alla biopsia, era associata a un incremento medio della OS di 3,88 mesi, a una PFS più lunga e a un migliore KPS postoperatorio [25]. Il guadagno medio di sopravvivenza riportato è vicino, per ordine di grandezza, ai circa 4,4 mesi di differenza mediana osservati nella nostra coorte, pur trattandosi di popolazioni e definizioni chirurgiche non perfettamente sovrapponibili.

La meta-analisi di Pichardo-Rojas e collaboratori, pubblicata nel 2024 e dedicata specificamente ai pazienti con glioblastoma di età >65 anni, ha incluso 20 studi di coorte e un trial randomizzato, per oltre 20.000 pazienti. La resezione risultava associata a un incremento medio della OS di 6,13 mesi e a un HR favorevole rispetto alla biopsia; anche la PFS era più lunga [26]. Il nostro risultato va nella stessa direzione, pur con un confronto non identico perché la categoria di riferimento raggruppa PTR e biopsia.

Un ulteriore confronto è offerto dallo studio di Chaichana et al. su pazienti ≥ 65 anni, nel quale pazienti sottoposti a resezione e pazienti sottoposti a biopsia venivano appaiati per età, KPS, coinvolgimento di aree eloquenti e trattamento adiuvante. La mediana di sopravvivenza era di 5,7 mesi dopo resezione e 4,0 mesi dopo biopsia, con differenza significativa; un vantaggio era osservato anche nei pazienti ≥ 70 anni [32]. La vicinanza con la domanda clinica del nostro studio rende questo lavoro particolarmente utile come riferimento, pur considerando l'epoca terapeutica e la diversa composizione della coorte. Pessina e collaboratori, in una serie di 178 pazienti ≥ 65 anni, hanno riportato una OS mediana di 12,2 mesi e hanno identificato extent of resection, localizzazione e stato neurologico postoperatorio come determinanti dell'outcome [30]. Le sopravvivenze assolute più lunghe rispetto alla nostra coorte possono riflettere differenze di selezione, maggiore uniformità del trattamento adiuvante e diversa definizione delle categorie chirurgiche; non rappresentano quindi una vera discordanza sul ruolo dell'EOR.

5.2.2 Evidenze discordanti e ruolo della maximal safe resection

Accanto alle casistiche favorevoli, la qualità complessiva dell'evidenza deve essere considerata con prudenza. La revisione Cochrane di Hart e collaboratori ha sottolineato la scarsità di dati randomizzati nel confronto diretto tra biopsia e resezione nei gliomi di alto grado, evidenziando come gran parte delle conclusioni derivi da studi osservazionali esposti a confondimento da indicazione [27]. In altre parole, i pazienti nei quali è possibile ottenere una resezione completa sono spesso anche quelli con lesioni più accessibili, migliore stato funzionale e maggiore possibilità di ricevere terapia adiuvante.

Il piccolo trial randomizzato di Vuorinen et al., che includeva pazienti anziani con glioma maligno, ha mostrato una sopravvivenza mediana più lunga dopo craniotomia e debulking rispetto alla biopsia, ma non una differenza statisticamente significativa nel tempo al deterioramento clinico [28]. Questo dato è importante perché richiama la distinzione tra sopravvivenza e beneficio funzionale: prolungare la vita non è sufficiente se il costo è un deterioramento neurologico o una perdita di autonomia sproporzionata.

Anche la meta-analisi di Pichardo-Rojas, pur favorevole alla resezione in termini di OS e PFS, ha rilevato un rischio di complicanze postoperatorie maggiore nel gruppo

sottoposto a resezione rispetto alla biopsia [26]. Tale osservazione rappresenta il contrappeso necessario all'interpretazione dei dati di sopravvivenza: l'obiettivo non è ottenere la massima resezione anatomica a qualsiasi costo, ma perseguire la massima resezione compatibile con sicurezza neurologica e sistemica.

Le più recenti linee guida EANS-EANO sull'extent of resection ribadiscono proprio questo principio, ponendo sullo stesso piano l'estensione chirurgica e gli outcome neurologici, cognitivi e di qualità di vita [11]. Nel paziente elderly il termine maximal safe resection assume un valore ancora maggiore, perché una nuova disabilità può compromettere rapidamente l'autonomia, ritardare la riabilitazione e precludere il trattamento adiuvante.

Il nostro studio non dispone di una quantificazione volumetrica standardizzata del residuo né di misure longitudinali di funzione neurologica, e non può quindi definire una soglia percentuale di resezione ottimale. Il messaggio clinico è più pragmatico: quando la GTR è tecnicamente raggiungibile in un paziente selezionato senza produrre un deficit inaccettabile, essa è associata a una sopravvivenza più favorevole; quando la radicalità comporta un rischio funzionale elevato, una procedura meno estesa può rappresentare la scelta più appropriata.

5.3 Età cronologica e sopravvivenza nel paziente elderly

Nel nostro campione l'età non è risultata significativamente associata alla OS né come variabile continua nella Cox né nel confronto Kaplan-Meier tra pazienti <70 e ≥ 70 anni. Questo risultato deve essere letto nel contesto specifico di una coorte costituita esclusivamente da pazienti ≥ 65 anni già selezionati per trattamento chirurgico. La variabilità anagrafica è quindi relativamente ristretta e la selezione a monte può aver escluso una parte dei soggetti più fragili o con aspettativa di vita particolarmente breve.

L'assenza di significatività non equivale a dimostrare che l'età non abbia valore prognostico nel glioblastoma. Nei registri di popolazione la sopravvivenza diminuisce con l'età e i pazienti più anziani ricevono meno frequentemente resezioni estese e trattamenti multimodali. Nel nostro studio, al contrario, tutti i soggetti avevano già superato un filtro clinico che li aveva condotti a una procedura neurochirurgica; l'effetto residuo dell'età può quindi essere attenuato rispetto a popolazioni non selezionate.

5.3.1 Confronto con la letteratura sul ruolo prognostico dell'età

Oszvald et al. hanno osservato che l'età era un fattore prognostico negativo nei pazienti sottoposti a biopsia, ma non nei pazienti sottoposti a resezione; gli autori concludevano che una resezione non dovrebbe essere negata sulla base della sola età [10]. Questo risultato è coerente con la nostra osservazione, nella quale il confronto $<70/\geq 70$ non mostrava differenze significative all'interno di una popolazione già operata.

L'analisi pooled dei trial NOA-08, Nordic e CE.6 ha confermato che età, performance status, comorbidità e caratteristiche terapeutiche contribuiscono congiuntamente alla prognosi nell'elderly [6]. Il dato suggerisce che l'età cronologica mantiene un'informazione prognostica nelle grandi popolazioni, ma il suo valore non è sufficiente a guidare da sola la scelta chirurgica. La distinzione clinicamente più utile è quindi tra età anagrafica ed età funzionale.

Le analisi di registro mostrano inoltre che l'età influenza la probabilità di ricevere GTR e terapia adiuvante [29]. Questo fenomeno può generare una parte del peggioramento di sopravvivenza osservato negli anziani, perché trattamento meno intensivo, maggiore fragilità e comorbidità tendono a concentrarsi nelle classi di età più avanzate. Nel nostro campione la mancata associazione tra età e OS può quindi essere interpretata come un effetto della selezione chirurgica piuttosto che come negazione del ruolo biologico o clinico dell'età.

5.4 Performance status, localizzazione tumorale e selezione del paziente chirurgico

Il KPS preoperatorio è uno dei parametri più utilizzati nella selezione del paziente con glioblastoma. Nella nostra coorte, $KPS \geq 70$ era presente nel 77,8% dei pazienti GTR e nel 53,3% dei pazienti PTR/biopsia; la differenza non raggiungeva la significatività statistica, ma la direzione dello sbilanciamento è clinicamente plausibile. Un paziente più autonomo viene più frequentemente candidato a una strategia chirurgica estesa e, contemporaneamente, possiede maggiori probabilità di recuperare e accedere alla terapia adiuvante.

La Cox non ha identificato il KPS come fattore significativamente associato alla OS. L'ampiezza dell'intervallo di confidenza e il piccolo numero di soggetti con KPS <70 limitano tuttavia la precisione della stima. Chaichana e collaboratori hanno descritto il performance status tra i principali fattori preoperatori associati alla sopravvivenza nei pazienti anziani sottoposti a chirurgia [7], mentre altre serie sottolineano come il KPS postoperatorio e la sua preservazione possano essere ancora più informativi del valore basale [15].

Il KPS presenta inoltre un limite concettuale: lo stesso punteggio può derivare da condizioni molto diverse. Un KPS di 60 causato da un deficit focale recente e potenzialmente reversibile dopo decompressione non equivale allo stesso punteggio in un paziente con demenza, sarcopenia e grave comorbidità sistemica. La valutazione del performance status dovrebbe pertanto essere integrata con la causa della disabilità, la storia funzionale pre-morbosa e, quando possibile, con una valutazione della frailty.

Anche la localizzazione tumorale non è risultata significativamente associata alla OS. Le lesioni profonde erano tuttavia numericamente più frequenti nel gruppo PTR/biopsia. La sede può agire principalmente come determinante della resecabilità e del rischio funzionale più che come fattore prognostico diretto. Pessina et al. hanno riportato un'associazione tra localizzazione, EOR e sopravvivenza in una coorte più ampia [30]; la differenza rispetto al nostro studio può dipendere dalla numerosità e dalla definizione più dettagliata delle sedi anatomiche.

Crisi epilettiche e deficit neurologico focale non mostravano associazioni significative con la OS. Anche in questo caso la codifica dicotomica può nascondere differenze clinicamente importanti: una crisi isolata in un paziente autonomo può condurre a diagnosi precoce, mentre un'emiparesi o un'afasia persistente possono riflettere una maggiore compromissione funzionale. Nella selezione chirurgica il dato qualitativo sul tipo e sulla reversibilità del deficit resta quindi più informativo del semplice 'presente/assente'.

Nel complesso, i nostri dati sostengono una valutazione multidimensionale. Età, KPS e sede non dovrebbero essere trasformati in soglie automatiche; devono essere integrati per stimare se il paziente abbia una riserva sufficiente e se la lesione consenta una resezione significativa senza un rischio eccessivo di perdita funzionale.

5.5 Trattamento adiuvante e sopravvivenza

Il trattamento adiuvante è risultato fortemente associato alla sopravvivenza nella nostra coorte. Alla Cox univariata, qualsiasi terapia postoperatoria era associata a HR 0,17 rispetto all'assenza di trattamento; nel modello esplorativo l'associazione rimaneva significativa e la GTR continuava a essere associata a un minor hazard di morte. Il dato conferma che il percorso terapeutico del glioblastoma non può essere interpretato separando la chirurgia dalle fasi successive.

Il protocollo di STUPP ha rappresentato il riferimento storico nell'adulto, dimostrando il vantaggio della radioterapia con temozolomide concomitante e adiuvante rispetto alla sola radioterapia [16]. Nei pazienti anziani, tuttavia, la durata e l'intensità devono essere adattate alla fitness. I trial Nordic e NOA-08 hanno mostrato la validità di strategie più brevi o di temozolomide selezionata in funzione del profilo clinico e molecolare [20] [21].

Lo studio CE.6 di Perry et al., condotto specificamente in pazienti ≥ 65 anni, ha dimostrato che l'aggiunta di temozolomide a una radioterapia ipofrazionata di 40 Gy in 15 frazioni aumenta la OS mediana da 7,6 a 9,3 mesi, con beneficio particolarmente evidente nei tumori MGMT-metilati [22]. La network meta-analysis di Hanna et al. ha ulteriormente sostenuto l'efficacia della chemioradioterapia negli anziani sufficientemente fit [31].

Nella nostra coorte 16 pazienti hanno ricevuto il protocollo di STUPP e 9 la sola radioterapia, mentre 8 non hanno ricevuto trattamento adiuvante. Il protocollo combinato era numericamente più frequente nel gruppo GTR, anche se la distribuzione complessiva non differiva significativamente tra i gruppi. Questo può riflettere un miglior recupero dopo GTR, una migliore fitness preoperatoria o entrambe le componenti.

L'interpretazione dell'HR associato alla terapia adiuvante deve rimanere prudente. La terapia viene iniziata dopo l'intervento: per riceverla, il paziente deve sopravvivere al periodo postoperatorio, recuperare in misura sufficiente ed essere ritenuto idoneo dall'équipe. La variabile è quindi esposta a treatment-selection bias e a una componente di immortal-time bias. Per questo il modello che la include è correttamente considerato esplorativo e non sostituisce il modello principale basato su covariate preoperatorie.

Dal punto di vista clinico, la persistenza dell'associazione tra GTR e OS nel modello esplorativo suggerisce che il vantaggio osservato non sia spiegato esclusivamente dalla maggiore probabilità di ricevere terapia oncologica. È verosimile che la riduzione del burden tumorale e la possibilità di completare le fasi successive del trattamento contribuiscano entrambe all'outcome.

5.6 Complicanze postoperatorie e morbidità chirurgica

Le complicanze postoperatorie meritano una discussione distinta perché, nel paziente anziano, possono modificare profondamente il significato clinico della resezione. Nella nostra coorte sono state osservate nel 27,3% dei pazienti e risultavano più frequenti nel gruppo PTR/biopsia rispetto al gruppo GTR (46,7% vs 11,1%; $p=0,047$). Il dato non deve essere interpretato come prova che la GTR sia intrinsecamente meno rischiosa; è più plausibile che i casi non-GTR includessero pazienti o tumori più complessi.

Karsy e collaboratori hanno mostrato, nei pazienti molto anziani, che la presenza di complicanze postoperatorie rappresenta un forte predittore di peggiore sopravvivenza e può annullare il beneficio associato a una maggiore EOR [15]. Nello stesso studio i long-term survivors presentavano più frequentemente un KPS postoperatorio conservato e assenza di complicanze. Questi risultati rendono evidente che il successo chirurgico non può essere misurato soltanto in termini di quantità di tumore rimossa.

Voisin et al. hanno analogamente osservato che, escludendo EOR e trattamento adiuvante, le complicanze postoperatorie rappresentavano il predittore più significativo di sopravvivenza in una coorte di pazienti ≥ 65 anni; il semplice numero di comorbidità, al contrario, non era associato a una riduzione della OS [8]. Questo dato è coerente con una visione dinamica della fragilità: una comorbidità stabile può essere ben tollerata, mentre un evento acuto postoperatorio può produrre decondizionamento, perdita di autonomia e impossibilità di proseguire la terapia.

La meta-analisi di Pichardo-Rojas ha riportato una frequenza maggiore di complicanze dopo resezione rispetto alla biopsia [26], ricordando che il beneficio di sopravvivenza delle strategie più aggressive deve essere bilanciato con la morbidità. Nel nostro campione la direzione è opposta, ma ciò può dipendere dalla selezione: una GTR viene

ottenuta più facilmente nei casi anatomicamente favorevoli e nei pazienti con migliore riserva funzionale.

In una malattia con sopravvivenza misurata in mesi, anche una complicanza non letale può avere un impatto sproporzionato. Un deficit neurologico, un'infezione, un evento tromboembolico o una lunga degenza possono occupare una parte rilevante della vita residua e ritardare il trattamento adiuvante. Per questo il concetto di maximal safe resection deve essere tradotto concretamente nella preservazione della funzione, nella mobilitazione e riabilitazione precoce e nella capacità di iniziare le terapie successive nei tempi appropriati.

5.7 Implicazioni cliniche e criteri di selezione del paziente elderly

L'insieme dei risultati suggerisce che la selezione del paziente elderly debba basarsi su un processo multidimensionale e non sulla sola età cronologica. Il primo livello riguarda la condizione clinica: autonomia precedente alla diagnosi, KPS, stato cognitivo, comorbidità, fragilità e obiettivi di cura. Il secondo riguarda la neoplasia: sede, relazione con aree eloquenti, profondità, resecabilità e probabilità di ottenere una GTR senza nuovi deficit permanenti. Il terzo riguarda il percorso successivo: probabilità di recupero, accesso alla riabilitazione e idoneità attesa alla terapia adiuvante.

Nel paziente con buona autonomia, deficit limitati e lesione favorevole, il nostro studio e gran parte della letteratura supportano il tentativo di una GTR. La differenza di OS mediana, la separazione delle curve e l'aHR osservato rendono la resezione completa un indicatore prognostico rilevante nella coorte. Tuttavia, il beneficio deve essere sempre subordinato alla sicurezza neurologica: la massima resezione utile è quella che preserva il paziente sufficientemente fit per il resto del percorso terapeutico.

Nei pazienti con lesioni profonde o eloquenti, grave deficit, frailty marcata o ridotta probabilità di completare il trattamento adiuvante, l'obiettivo chirurgico può essere diverso. Una procedura meno estesa può essere appropriata quando il rischio di una GTR supera il beneficio atteso. La decisione non dovrebbe quindi essere formulata come scelta rigida tra 'aggressività' e 'conservazione', ma come ricerca del miglior rapporto individuale tra controllo tumorale, funzione e tempo di vita di qualità accettabile.

Il dato sulla mancata associazione dell'età con la OS all'interno della coorte rafforza questo approccio: tra pazienti già selezionati per chirurgia, la differenza tra 68 e 75 anni può essere meno importante della differenza tra un soggetto autonomo e uno fragile o tra una lesione corticale resecabile e una lesione profonda ad alto rischio funzionale. L'età resta informativa, ma non deve sostituire la valutazione clinica.

La discussione multidisciplinare assume quindi un ruolo centrale. Neurochirurgo, neuroradiologo, anestesista, oncologo, radioterapista e, quando disponibile, geriatra possono contribuire a una stima più completa del rischio e della probabilità di completare la sequenza terapeutica. Anche le preferenze del paziente e della famiglia devono essere integrate, perché il valore attribuito a un guadagno di alcuni mesi dipende in modo sostanziale dalla qualità funzionale del tempo ottenuto.

Il messaggio clinico della tesi può essere sintetizzato in modo prudente: nella popolazione elderly selezionata, la GTR è risultata associata a una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto a PTR/biopsia e tale associazione persiste dopo aggiustamento per età, KPS e localizzazione. Ciò sostiene una strategia chirurgica attiva quando una maximal safe resection è realisticamente ottenibile, senza giustificare una radicalità indiscriminata.

5.8 Limiti dello studio

Il presente studio presenta diversi limiti che devono essere esplicitati per interpretare correttamente i risultati. Il primo è la natura retrospettiva e monocentrica. La scelta della procedura chirurgica non è stata randomizzata, ma è derivata dalla valutazione clinica e anatomica effettuata nella pratica assistenziale. Di conseguenza, il confronto tra GTR e PTR/biopsia è esposto a confondimento da indicazione e selection bias.

Il secondo limite è la numerosità campionaria, pari a 33 pazienti. Il numero contenuto di eventi riduce la precisione delle stime e limita il numero di covariate che possono essere incluse in modo affidabile nei modelli multivariati. Gli intervalli di confidenza relativamente ampi, soprattutto per KPS e localizzazione, riflettono questa incertezza. L'assenza di significatività statistica per alcune variabili non può quindi essere interpretata come prova dell'assenza di un effetto clinico.

Un ulteriore limite riguarda l'eterogeneità del gruppo di riferimento, che comprende resezione parziale e biopsia. Queste procedure possono corrispondere a burden residuo, indicazioni e complessità molto differenti. La loro aggregazione è coerente con la struttura del dataset e dell'analisi fornita, ma riduce la possibilità di distinguere un eventuale gradiente dose-risposta tra biopsia, PTR e GTR.

Non erano inoltre disponibili per tutti i pazienti una quantificazione volumetrica standardizzata dell'extent of resection, il volume tumorale preoperatorio, una misura uniforme dell'eloquenza, una scala formale di frailty o un follow-up seriale del KPS. Queste variabili possono influenzare sia la probabilità di ottenere una GTR sia la sopravvivenza e rappresentano potenziali confondenti residui.

L'endpoint di sopravvivenza è stato limitato alla OS. La documentazione della progressione non era sufficientemente uniforme per una stima robusta della PFS; di conseguenza non è possibile valutare se il vantaggio di OS osservato dopo GTR sia preceduto da un corrispondente prolungamento del controllo radiologico della malattia. Allo stesso modo, non sono disponibili misure standardizzate di qualità di vita o indipendenza funzionale nel tempo.

Il trattamento adiuvante costituisce infine una variabile postoperatoria e non può essere trattato come una covariata basale equivalente a età o KPS. La sua associazione con la sopravvivenza è potenzialmente influenzata da treatment-selection e immortal-time bias. Per questo è stato incluso soltanto in un modello esplorativo. Studi futuri dovrebbero modellare l'inizio della terapia come esposizione tempo-dipendente o utilizzare disegni specificamente costruiti per ridurre questo tipo di distorsione.

Nonostante questi limiti, la coerenza tra Kaplan-Meier, Cox univariata e modello aggiustato rende il segnale associato alla GTR sufficientemente consistente da meritare approfondimento, senza oltrepassare i limiti inferenziali propri di uno studio osservazionale di piccole dimensioni.

6. PROSPETTIVE FUTURE E CONCLUSIONI

La prosecuzione ideale di questo lavoro richiede una validazione su una coorte più ampia e, preferibilmente, multicentrica. Un aumento della numerosità consentirebbe di separare biopsia, PTR e GTR, di modellare l'estensione della resezione in modo più dettagliato e di valutare interazioni tra età, KPS, sede e trattamento adiuvante con maggiore potenza statistica.

Sarebbe inoltre utile integrare sistematicamente parametri geriatrici e funzionali, includendo indici di frailty, comorbidità ponderate, stato cognitivo, autonomia nelle attività quotidiane e KPS pre- e postoperatorio. Nel paziente elderly la sopravvivenza non dovrebbe essere l'unico endpoint: una misura di 'functional survival', cioè del tempo vissuto mantenendo una ragionevole autonomia, potrebbe descrivere in modo più completo il beneficio reale della chirurgia.

Sul versante neuroradiologico, una valutazione volumetrica standardizzata della massa contrast-enhancing e del residuo postoperatorio permetterebbe di superare la semplice dicotomia GTR/PTR e di studiare il rapporto dose-risposta tra extent of resection e outcome. La registrazione dell'eloquenza corticale e sottocorticale e della multifocalità aiuterebbe inoltre a distinguere l'effetto della resecabilità da quello della procedura effettivamente eseguita.

Per quanto riguarda il trattamento adiuvante, studi con analisi tempo-dipendenti potrebbero chiarire meglio il contributo indipendente di radioterapia e temozolomide, riducendo il rischio di immortal-time bias. L'integrazione dello stato MGMT sarebbe particolarmente utile per interpretare la scelta della chemioterapia nell'anziano, pur non essendo una variabile del presente database.

Infine, modelli prognostici costruiti su variabili facilmente disponibili prima dell'intervento potrebbero supportare la decisione condivisa. L'obiettivo non dovrebbe essere produrre un punteggio che sostituisca il giudizio clinico, ma uno strumento che quantifichi in modo trasparente la probabilità di ottenere una resezione estesa, mantenere la funzione e completare il percorso multimodale. In questa direzione, la presente coorte può rappresentare una base preliminare per studi prospettici orientati alla selezione personalizzata del paziente elderly.

In conclusione, il presente studio evidenzia come, in una coorte selezionata di pazienti di età ≥ 65 anni affetti da glioblastoma, l'estensione della resezione chirurgica sia risultata significativamente associata alla sopravvivenza globale. I pazienti sottoposti a gross-total resection hanno mostrato una OS mediana di 246 giorni rispetto a 113 giorni nel gruppo PTR/biopsia; la differenza tra le curve di Kaplan-Meier è risultata significativa (log-rank $p=0,007$). L'associazione si è mantenuta anche dopo aggiustamento per età, KPS preoperatorio e localizzazione tumorale (aHR 0,23; IC 95%: 0,09-0,61; $p=0,003$).

Nella stessa coorte, età cronologica, KPS preoperatorio e localizzazione tumorale non hanno raggiunto la significatività statistica, risultato che deve essere interpretato alla luce della ridotta numerosità campionaria e della selezione preliminare dei pazienti candidati al trattamento chirurgico. Il trattamento adiuvante è risultato fortemente associato a una migliore sopravvivenza, ma la sua natura postoperatoria impone cautela nell'interpretazione. Analogamente, la maggiore frequenza di complicanze osservata nel gruppo PTR/biopsia non consente di attribuire alla GTR un effetto protettivo, ma può riflettere differenze nella complessità clinica e anatomica dei casi.

Nel complesso, i dati supportano un approccio basato sulla maximal safe resection nel paziente elderly accuratamente selezionato. La sola età anagrafica non dovrebbe costituire un criterio sufficiente per limitare l'intensità del trattamento: la decisione deve integrare autonomia, performance status, stato neurologico, resecabilità della lesione e possibilità di completare il percorso oncologico. In una malattia nella quale la prognosi è spesso espressa in mesi, anche un prolungamento relativamente contenuto della sopravvivenza può rappresentare un beneficio clinicamente rilevante quando ottenuto preservando la funzione e la qualità del tempo vissuto.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Price M, Ballard C, Benedetti J, Neff C, Cioffi G, Waite KA, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017-2021. *Neuro-Oncology*. 2024;26(Suppl 6):vi1-vi85. doi:10.1093/neuonc/noae145.
- [2] Wen PY, Weller M, Lee EQ, Touat M, Khasraw M, Rahman R, et al. Glioblastoma in adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*. 2025;27(11):2751-2788. doi:10.1093/neuonc/noaf177.
- [3] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106.
- [4] Guzmán-De-Villoria JA, Mateos-Pérez JM, Fernández-García P, Castro E, Desco M. Added value of advanced over conventional magnetic resonance imaging in grading gliomas and other primary brain tumors. *Cancer Imaging*. 2014;14:35. doi:10.1186/s40644-014-0035-8.
- [5] Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. Chapter 8. doi:10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8.
- [6] Malmström A, Oppong FB, O'Callaghan CJ, Wick W, Laperriere N, Gorlia T, et al. Prognostic factors for overall survival in elderly patients with glioblastoma: Analysis of the pooled NOA-08 and Nordic trials with the CCTG-EORTC (CE.6) trial. *Neuro-Oncology Advances*. 2024;6(1):vdae211. doi:10.1093/noajnl/vdae211.
- [7] Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, et al. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *Journal of Neurosurgery*. 2011;114(3):587-594. doi:10.3171/2010.8.JNS1081.
- [8] Voisin MR, Sasikumar S, Zadeh G. Predictors of survival in elderly patients undergoing surgery for glioblastoma. *Neuro-Oncology Advances*. 2021;3(1):vdab083. doi:10.1093/noajnl/vdab083.

- [9] Cloney M, D'Amico R, Lebovic J, Nazarian M, Zacharia BE, Sisti MB, et al. Frailty in Geriatric Glioblastoma Patients: A Predictor of Operative Morbidity and Outcome. *World Neurosurgery*. 2016;89:362-367. doi:10.1016/j.wneu.2015.12.096.
- [10] Oszvald A, Güresir E, Setzer M, Vatter H, Senft C, Seifert V, et al. Glioblastoma therapy in the elderly and the importance of the extent of resection regardless of age. *Journal of Neurosurgery*. 2012;116(2):357-364. doi:10.3171/2011.8.JNS102114.
- [11] Goldbrunner R, Foroglou N, Signorelli F, Schucht P, Jakola AS, Minniti G, et al. EANS-EANO guidelines on the extent of resection in gliomas. *Neuro-Oncology*. 2026;28(1):38-54. doi:10.1093/neuonc/noaf217.
- [12] Villanueva-Meyer JE, Han SJ, Cha S, Butowski NA. Early tumor growth between initial resection and radiotherapy of glioblastoma: incidence and impact on clinical outcomes. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017;134(1):213-219. doi:10.1007/s11060-017-2511-z.
- [13] Babu R, Komisarow JM, Agarwal VJ, Rahimpour S, Iyer A, Britt D, et al. Glioblastoma in the elderly: the effect of aggressive and modern therapies on survival. *Journal of Neurosurgery*. 2016;124(4):998-1007. doi:10.3171/2015.4.JNS142200.
- [14] Lopez-Rivera V, Dono A, Lewis CT, Chandra A, Abdelkhaleq R, Sheth SA, et al. Extent of resection and survival outcomes of geriatric patients with glioblastoma: Is there benefit from aggressive surgery? *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2021;202:106474. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106474.
- [15] Karsy M, Yoon N, Boettcher L, Jensen RL, Shah LM, MacDonald JD, et al. Surgical treatment of glioblastoma in the elderly: the impact of complications. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018;138(1):123-132. doi:10.1007/s11060-018-2777-9.
- [16] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330.
- [17] Chahal M, Thiessen B, Mariano C. Treatment of Older Adult Patients with Glioblastoma: Moving towards the Inclusion of a Comprehensive Geriatric

- Assessment for Guiding Management. *Current Oncology*. 2022;29(1):360-376. doi:10.3390/curroncol29010032.
- [18] Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(15):1527-1535. doi:10.1056/NEJMoa065901.
- [19] Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1583-1588. doi:10.1200/JCO.2004.06.082.
- [20] Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2012;13(9):916-926. doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6.
- [21] Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2012;13(7):707-715. doi:10.1016/S1470-2045(12)70164-X.
- [22] Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1027-1037. doi:10.1056/NEJMoa1611977.
- [23] Bruno F, Pellerino A, Pronello E, Palmiero R, Bertero L, Mantovani C, et al. Elderly Glioblastoma Patients: The Impact of Surgery and Adjuvant Treatments on Survival: A Single Institution Experience. *Brain Sciences*. 2022;12(5):632. doi:10.3390/brainsci12050632.
- [24] Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press; 1949:191-205.
- [25] Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review

- and meta-analysis. *Neuro-Oncology*. 2015;17(6):868-881. doi:10.1093/neuonc/nou349.
- [26] Pichardo-Rojas PS, Pichardo-Rojas D, Marín-Castañeda LA, et al. Prognostic value of surgical resection over biopsy in elderly patients with glioblastoma: a meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology*. 2024;169(3):469-487. doi:10.1007/s11060-024-04752-w.
- [27] Hart MG, Grant GRL, Solyom EF, Grant R. Biopsy versus resection for high-grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(6):CD002034. doi:10.1002/14651858.CD002034.pub2.
- [28] Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people: a randomised study. *Acta Neurochirurgica*. 2003;145(1):5-10. doi:10.1007/s00701-002-1030-6.
- [29] Noorbakhsh A, Tang JA, Marcus LP, et al. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *Journal of Neurosurgery*. 2014;120(1):31-39. doi:10.3171/2013.9.JNS13877.
- [30] Pessina F, Navarria P, Cozzi L, et al. Is surgical resection useful in elderly newly diagnosed glioblastoma patients? Outcome evaluation and prognostic factors assessment. *Acta Neurochirurgica*. 2018;160(9):1779-1787. doi:10.1007/s00701-018-3599-4.
- [31] Hanna C, Lawrie TA, Rogozińska E, et al. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;(3):CD013261. doi:10.1002/14651858.CD013261.pub2.
- [32] Chaichana KL, Garzon-Muvdi T, Parker S, Weingart JD, Olivi A, Bennett R, Brem H, Quiñones-Hinojosa A. Supratentorial glioblastoma multiforme: the role of surgical resection versus biopsy among older patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(1):239-245. doi:10.1245/s10434-010-1242-6.

RINGRAZIAMENTI

Il mio primo e più sincero ringraziamento è rivolto al Professor Mauro Dobran, per avermi dato l'opportunità di svolgere questo lavoro di tesi presso la SOD di Neurochirurgia Oncologica e d'Urgenza e per aver accolto con interesse il progetto fin dalle sue prime fasi. Lo ringrazio per la fiducia che ha riposto in me, per la disponibilità e per avermi permesso di avvicinarmi a una realtà professionale complessa e affascinante, dalla quale ho avuto la possibilità di imparare molto.

Un ringraziamento particolare va al Dott. Ruggero Antonini, che mi ha accompagnata concretamente nella realizzazione di questo progetto. La sua disponibilità, la pazienza e il supporto costante sono stati fondamentali nella costruzione di questa tesi.

Desidero inoltre ringraziare tutti gli strutturati e gli specializzandi della Clinica di Neurochirurgia che, durante il periodo trascorso in reparto, si sono sempre dimostrati disponibili nel rispondere alle mie domande, nel chiarire le mie perplessità e nel coinvolgermi nella quotidianità della loro attività. Ogni confronto, anche il più breve, ha rappresentato per me un'occasione di crescita.

Infine, il mio ringraziamento va a tutti i Professori, medici e professionisti che ho incontrato durante questi anni. Alcuni mi hanno accompagnata a lungo, altri soltanto per poche settimane o per il tempo di un tirocinio, ma ognuno, a modo proprio, ha contribuito alla mia formazione.

Arrivata alla fine di questo lungo percorso, guardo a ciò che verrà con la stessa curiosità che mi ha accompagnata in questi anni e con la consapevolezza che questa professione richiederà sempre di continuare a studiare, a interrogarsi e a mettersi in discussione.

Oggi, però, accanto al desiderio di continuare ad imparare, sento soprattutto quello di mettere finalmente a frutto ciò che questi anni mi hanno insegnato. Concludo questo percorso con gratitudine per tutto ciò che ho ricevuto e con l'entusiasmo di poter iniziare a restituirne una parte, attraverso il mio lavoro e il contributo che potrò dare agli altri e alla società.