



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κολορθικός καρκίνος σε ασθενείς άνω των 80 ετών

Χρυσούλα-Χριστίνα Κόλλα

Ειδικευόμενη Γενικής Χειρουργικής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ιωάννης Μπαλογιάννης, Επίκουρος Καθηγητής ΠΘ, Επιβλέπων Καθηγητής

Δημήτριος Συμεωνίδης, Επίκουρος Καθηγητής ΠΘ, Μέλος τριμελούς επιτροπής

Γεώργιος Κουκούλης, Πανεπιστημιακός Υπότροφος ΠΘ, Μέλος τριμελούς επιτροπής

Λάρισα, Οκτώβριος 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ



**«COLORECTAL CANCER IN OCTOGENARIANS AND
NONAGENARIANS»**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ	
1.1. Στοιχεία εμβρυολογίας.....	9
1.2. Στοιχεία ανατομίας.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	
2.1. Επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού.....	10
2.1.1. Παγκόσμια δεδομένα.....	10
2.1.2. Επιδημιολογικά δεδομένα στους υπερήλικες.....	12
2.1.3. Ελληνική πραγματικότητα.....	13
2.2. Παράγοντες κινδύνου.....	14
2.2.1. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	14
2.2.2. Παράγοντες με προστατευτική δράση.....	15
2.2.3. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	16
2.3. Γενετική του κολοορθικού καρκίνου.....	17
2.4. Κλινική εικόνα.....	18
2.5. Προσυμπτωματικός έλεγχος (Screening).....	19
2.6. Διάγνωση.....	19
2.7. Σταδιοποίηση και θεραπεία κατά στάδιο.....	20
2.7.1. Σταδιοποίηση.....	20
2.7.2. Θεραπεία.....	22
2.8. Παρακολούθηση.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΓΗΡΑΤΟΣ	
3.1. Ορισμός.....	26
3.2. Γηριατρικά σύνδρομα.....	27

3.3. Ευαλωτότητα.....	28
3.4. Χειρουργική στην τρίτη ηλικία.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΗΛΙΚΕΣ	
4.1. Χαρακτηριστικά.....	29
4.2. Θεραπεία υπερηλικών με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού.....	29
4.3. Θνητότητα.....	31
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	32
ΣΚΟΠΟΣ.....	32
ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	32
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	33
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	47
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	52
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	53

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο κολοορθικός καρκίνος αποτελεί την 3^η συχνότερη κακοήθεια και την 2^η αιτία θανάτου από καρκίνο τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ και εμφανίζει μία υπεροχή στους άνδρες [1]. Ο αριθμός των νέων περιπτώσεων ασθενών με κολοορθικό καρκίνο παρουσιάζει παγκοσμίως μία αύξηση η οποία αναμένεται να συνεχίσει τις επόμενες δεκαετίες. Μία αιτία της αύξησης αυτής, φαίνεται να είναι η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης [2]. Ένα μεγάλο ποσοστό των θανάτων από καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, θα μπορούσε να αποτραπεί εάν εφαρμόζονταν προγράμματα screening, παρακολούθησης και σωστής θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών. Η πλειοψηφία των νέων διαγνώσεων τίθεται σε ασθενείς άνω των 65 ετών. και περίπου 30% των ασθενών οι οποίοι διαγιγνώσκονται με τον συγκεκριμένο καρκίνο, είναι ηλικίας άνω των 80 ετών [1]. Οι παράγοντες οι οποίοι οδηγούν στην αυξημένη επίπτωση του κολοορθικού καρκίνου στους υπερήλικες δεν είναι γνωστοί, ωστόσο η αυξημένη έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες και η συσσώρευση μεταλλάξεων, φαίνεται να σχετίζονται με την αύξηση αυτήν [3].

Οι υπερήλικες ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες όσον αφορά την θεραπευτική τους αντιμετώπιση, λόγω κυρίως της κατάστασης της υγείας τους. Καθώς δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να συμπεριλαμβάνουν ασθενείς 80 ετών και άνω, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την σωστή αντιμετώπισή τους και πολλές φορές οι ασθενείς αυτοί υποθεραπεύονται [4].

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο κολοορθικός καρκίνος αποτελεί μία σημαντική αιτία θανάτου στους υπερήλικες ασθενείς. Καθώς φαίνεται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία ότι οι ασθενείς αυτοί ίσως υποθεραπεύονται με κριτήριο την ηλικία τους, και λαμβάνοντας υπόψιν ότι το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνεται συνεχώς, φαίνεται σημαντικό να μελετήσουμε τον κολοορθικό καρκίνο σε αυτούς τους ασθενείς.

Μέθοδος: Η παρούσα εργασία αποτελεί μία αναδρομική μελέτη με προοπτικό κομμάτι, η οποία διεξήχθη στην Χειρουργική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας από τον Ιανουάριο του 2017 έως τον Δεκέμβριο του 2022 και περιλαμβάνει ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε χειρουργική εκτομή των όγκων τους το διάστημα αυτό. Οι ασθενείς 80 ετών και άνω αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Τα δεδομένα τα οποία καταγράφηκαν ήταν η ηλικία, τα συνοδά νοσήματα, η συμπτωματολογία, τα έκτακτα χειρουργεία, το είδος της χειρουργικής επέμβασης, οι ημέρες νοσηλείας, η νοσηλεία σε ΜΕΘ, οι επιπλοκές, το στάδιο και χαρακτηριστικά των όγκων όπως η αγγειακή και περινευρική διήθηση, η ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας και μεταλλάξεων, η νεοεπικουρική και/ή επικουρική θεραπεία, η υποτροπή και η θνητότητα.

Αποτελέσματα: Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 233 ασθενείς. 73 ήταν ηλικίας 80 ετών και άνω και 160 κάτω των 80 ετών. Μεγαλύτερο ποσοστό των υπερηλικών είχε ASA score III (54,8% έναντι 32,5%, $p<0,05$). Επιπλοκές εμφάνισαν και οι 2 ομάδες με παρόμοια συχνότητα (30,1% έναντι 20,6%, $p=0,1$). Σε επείγον χειρουργείο υπεβλήθησαν 22 (30,1%) ασθενείς από την ομάδα των υπερηλικών έναντι 34 (21,2%) από την άλλη ομάδα ($p=0,1$). Οι υπερήλικες είχαν συχνότερα νόσο σταδίου III και έλαβαν λιγότερο συχνά επικουρική χημειοθεραπεία. Η συνολική θνητότητα υπολογίστηκε ως 34,2% (25 ασθενείς) για τους 80 ετών και άνω και 19,4% (33 ασθενείς) για τους κάτω των 80 ($p<0,05$).

Συμπεράσματα: Οι υπερήλικες ασθενείς έλαβαν λιγότερο συχνά επικουρική χημειοθεραπεία σε σχέση με τους νεότερους και υπήρχαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά τα συνοδά νοσήματα και το στάδιο, ωστόσο η άμεση μετεγχειρητική θνητότητα και η νοσηρότητα δεν φάνηκε να σχετίζεται με την ηλικία. Οι υπερήλικες ασθενείς δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται λιγότερα επιθετικά σε σχέση με νεότερους ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: κολοορθικός καρκίνος, χειρουργική, υπερήλικες, άνω των 80 ετών

ABSTRACT

Colorectal cancer is a major cause of death in elderly patients. As it is shown through the literature, that these patients may be undertreated based on their age, and taking into account the fact that life expectancy continues to rise, it seems important to study colorectal cancer in this population.

Method: This dissertation is a retrospective study with a prospective part which was conducted at the Surgical Ward of the General Hospital of Larissa, from January 2017 to December 2022 and includes patients with colorectal cancer which were operated on and treated during this period. Patients aged 80 years and above were the control group. The data that were collected were age, concomitant diseases, symptoms, emergency surgery, type of surgery, length of hospital stay, ICU admission, complications, tumor stage and tumor characteristics such as vascular and perineural infiltration, microsatellite instability, mutations, neoadjuvant and/or adjuvant treatment, recurrence and mortality.

Results: 233 patients were included in this study. 73 were 80 years or older and 160 were younger than 80 years old. A higher percentage of the elderly patients had an ASA score III (54,8% versus 32,5%, $p<0.05$). Both groups presented complications with similar frequency (30,1% versus 20,6%, $p=0,1$). 22 patients from the control group versus 34 from the other group were operated on an emergency basis ($p=0,1$). Elderly patients had a higher percentage of stage III cancer and received adjuvant chemotherapy less frequently. Overall mortality was 34,2% (25 patients) for the octogenarians and nonagenarians and 19,4% for younger patients ($p<0,05$).

Conclusions: Although less elderly patients received adjuvant chemotherapy than younger patients and there were differences regarding concomitant diseases and tumor stage between the two groups, immediate postoperative mortality and morbidity did not appear to be associated with age. The extreme elderly should not be treated less aggressively than younger patients.

Keywords: colorectal cancer, surgery, octogenarians, nonagenarians

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κολορθικός καρκίνος αποτελεί την 3^η συχνότερη κακοήθεια και την 2^η αιτία θανάτου από καρκίνο τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ και εμφανίζει μία υπεροχή στους άνδρες [1]. Ο αριθμός των νέων περιπτώσεων ασθενών με κολορθικό καρκίνο παρουσιάζει μία αύξηση η οποία αναμένεται να συνεχίσει τα επόμενα έτη [2]. Αυτή η αύξηση της επίπτωσης του συγκεκριμένου καρκίνου φαίνεται να σχετίζεται με αλλαγές στο προσδόκιμο επιβίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς η πλειοψηφία των νέων διαγνώσεων τίθεται σε ασθενείς άνω των 65 ετών και περίπου 1 στους 3 ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με τον συγκεκριμένο καρκίνο, είναι ηλικίας άνω των 80 ετών [4]. Οι παράγοντες οι οποίοι οδηγούν στην αυξημένη επίπτωση του κολορθικού καρκίνου στους υπερήλικες δεν είναι γνωστοί, ωστόσο η αυξημένη έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες και η συσσώρευση μεταλλάξεων, φαίνεται να σχετίζονται με την αύξηση αυτήν [3].

Το προσδόκιμο επιβίωσης στην Ε.Ε. για τις γυναίκες υπολογίζεται στα 82,9 έτη και για τους άνδρες στα 77,2 έτη. Το 2022 ο πληθυσμός της Ευρώπης άνω των 80 ετών υπολογίστηκε σε 27.102.994 που αντιστοιχεί στο 6% του συνολικού της πληθυσμού. Το ποσοστό αυτό αυξήθηκε σε σχέση με την προηγούμενη δεκαετία καθώς το 2013 οι υπερήλικες (άνω των 80 ετών) αντιστοιχούσαν στο 5 % του συνολικού πληθυσμού της Ευρώπης [5]. Η ολοένα και μεγαλύτερη αύξηση του γηριατρικού πληθυσμού έχει οδηγήσει στην δημιουργία και ανάδειξη νέων ιατρικών ειδικοτήτων. Η Γηριατρική καθώς και η Γηριατρική Ογκολογία είναι κλάδοι της ιατρικής οι οποίοι εξελίσσονται τις τελευταίες δεκαετίες.

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι υπερήλικες ασθενείς λιγότερο συχνά υποβάλλονται σε ριζική εκτομή των όγκων τους καθώς και σε χημειοθεραπεία σε σχέση με τους νεότερους. Καθώς οι διαθέσιμες μελέτες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία οι οποίες να περιλαμβάνουν ασθενείς άνω των 80 ετών με κολορθικό καρκίνο είναι λίγες, φαίνεται σημαντικό να μελετήσουμε αυτούς τους πληθυσμούς των χειρουργικών ασθενών [1].

Ένα μεγάλο ποσοστό των θανάτων από καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, θα μπορούσε να αποτραπεί εάν εφαρμόζονταν προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου, παρακολούθησης και σωστής θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών [1].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

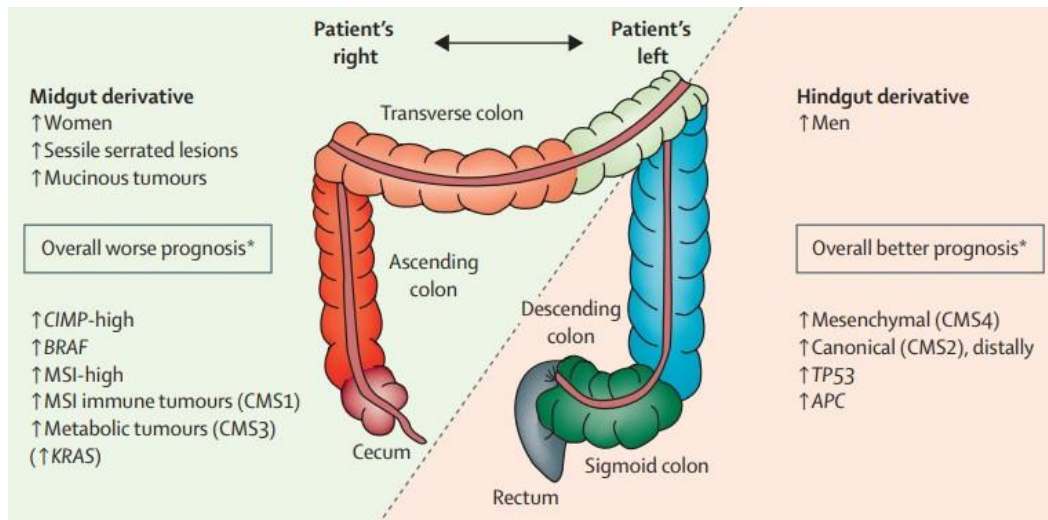
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ

1.1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ

Ο γαστρεντερικός σωλήνας ξεκινά να αναπτύσσεται κατά την 4^η εμβρυϊκή εβδομάδα ανάπτυξης. Το πρώιμο παχύ έντερο προέρχεται από το ενδόδερμα και χωρίζεται περαιτέρω σε πρόσθιο, μέσο και οπίσθιο έντερο. Η σκωληκοειδής απόφυση, το τυφλό, το ανιόν και τα εγγύς 2/3 του εγκαρσίου κόλου προέρχονται από το μέσο έντερο και λαμβάνουν αιμάτωση από την άνω μεσεντέριο αρτηρία, ενώ το άπω 1/3 του εγκαρσίου κόλου, το κατιόν, το σιγμοειδές, το ορθό και το ανώτερο τμήμα του πρωκτικού καναλιού προέρχονται από το οπίσθιο έντερο και λαμβάνουν αιμάτωση από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία.

Η διαφορετική αυτή εμβρυϊκή καταγωγή των διαφόρων τμημάτων του παχέος εντέρου και του ορθού, σχετίζεται με βιολογικές διαφορές στα επιμέρους τμήματα και διαφορές όσον αφορά τους όγκους οι οποίοι εμφανίζονται στην κάθε περιοχή. Όπως φαίνεται στην εικόνα 1, οι όγκοι του δεξιού κόλου είναι συχνότεροι στις γυναίκες, συχνότερα οι όγκοι είναι βλενώδεις και σχετίζονται με χειρότερη συνολική πρόγνωση ενώ οι άντρες εμφανίζουν συχνότερα όγκους του αριστερού κόλου και έχουν καλύτερη πρόγνωση [6,7].



Εικόνα 1: Χαρακτηριστικά των όγκων του δεξιού έναντι του αριστερού κόλου

(Ανατύπωση από: Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. Lancet. 2019)

1.2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

Το παχύ έντερο αποτελείται από τα εξής τμήματα: την σκωληκοειδή απόφυση, το τυφλό, το ανιόν κόλον, το εγκάρσιο κόλον, το κατιόν κόλον, το σιγμοειδές κόλον και το ορθό και το πρωκτικό κανάλι.

Εκτείνεται από την ειλεοτυφλική βαλβίδα έως την οδοντωτή γραμμή. Ως δεξιό κόλον αναφέρεται το τυφλό, το κατιόν και η ηπατική καμπή, ενώ το άπω τμήμα του εγκαρσίου, η σπληνική καμπή, το κατιόν και το σιγμοειδές, αποτελούν το αριστερό κόλον. Η διάμετρος των τμημάτων του παχέος εντέρου διαφέρει. Μεγαλύτερη διάμετρο έχει το τυφλό και μικραίνει πηγαίνοντας προς το σιγμοειδές. Στην ορθική λήκυθο, η διάμετρος αυξάνεται και πάλι. Το τοίχωμα του αποτελείται από τον βλεννογόνο, τον υποβλεννογόνο, τον μυϊκό χιτώνα και τον ορογόνο. Δεν καλύπτονται ωστόσο όλα τα τμήματα του παχέος εντέρου από ορογόνο.

Η αγγείωση του δεξιού κόλου προέρχεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία, μέσω της ειλεοκολικής, της δεξιάς και της μέσης κολικής αρτηρίας, ενώ του αριστερού κόλου από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία, μέσω της αριστερής κολικής και των σιγμοειδικών αρτηριών. Το ορθό αιματώνεται από την άνω αιμορροϊδική αρτηρία, η οποία είναι κλάδος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας και από την μέση και κάτω αιμορροϊδική αρτηρία, οι οποίες είναι κλάδοι της έσω λαγονίου. Περιγράφονται ωστόσο αρκετές παραλλαγές των αγγείων, τις οποίες πρέπει να γνωρίζουν οι χειρουργοί του παχέος εντέρου [6,7].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

2.1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ

2.1.1 ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η επιδημιολογία του καρκίνου του παχέος εντέρου διαφοροποιείται ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή, την εθνικότητα, το φύλο και την ηλικία. Παγκοσμίως, ο κολοορθικός καρκίνος αποτελεί τον τρίτο συχνότερο καρκίνο και την δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Είναι ο τρίτος συχνότερος καρκίνος στους άνδρες μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του προστάτη και ο δεύτερος συχνότερος στις γυναίκες μετά τον καρκίνο του μαστού. Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες, ωστόσο η διαφορά στην επίπτωση του κολοορθικού καρκίνου μεταξύ ανδρών και γυναικών παρουσιάζει διακυμάνσεις, ανάλογα με την ηλικία και την εντόπιση του όγκου. Οι διαφορές στην εμφάνιση του κολοορθικού καρκίνου στα δύο φύλα, αποδίδεται σε διαφορές που υπάρχουν όσον αφορά την έκθεση σε περιβαλλοντικούς και ορμονικούς παράγοντες κινδύνου [1]. Το 2020 σημειώθηκαν 1,9 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις σε παγκόσμιο επίπεδο. Κατά την περίοδο 1990-2019 καταγράφηκε διπλασιασμός των νέων περιπτώσεων καθώς και σχεδόν διπλάσιος αριθμός θανάτων παγκοσμίως. Στις αναπτυγμένες χώρες ωστόσο, η επίπτωση και η θνητότητα εμφάνισαν μείωση κατά το χρονικό αυτό διάστημα [8]. Όσον αφορά την γεωγραφική κατανομή, για την ίδια χρονική περίοδο, η υψηλότερη επίπτωση προσαρμοσμένη στην ηλικία για τον κολοορθικό καρκίνο καταγράφηκε στην Αυστραλία και την Ασία, ενώ η υψηλότερη θνητότητα στην Ευρώπη. Μικρότερη επίπτωση σημειώθηκε στην υπο-

Σαχάριο Αφρική καθώς και στην Νότιο Ασία. Επίσης, στην Νότιο Ασία η θνητότητα ήταν χαμηλότερη από άλλες περιοχές. Αυτή η αύξηση της εμφάνισης του καρκίνου του κόλου και του ορθού, αποδίδεται στην δυτικοποίηση του τρόπου ζωής των πληθυσμών πολλών χωρών, συμπεριλαμβανομένου της Ελλάδας [5,8]. Η επίπτωση του κολοορθικού καρκίνου αναμένεται να συνεχίσει να αυξάνεται, έως 3,2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και 1,6 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως έως το 2040 [9].

Η θνητότητα από τον συγκεκριμένο καρκίνο υπολογίζεται σε περίπου 9% και η μέση ηλικία ασθενών οι οποίοι καταλήγουν από αυτόν είναι τα 72 έτη [1]. Υψηλότερα ποσοστά καταγράφονται στις ανεπτυγμένες χώρες, με την μεγαλύτερη θνητότητα να καταγράφεται στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη και την μικρότερη στην Δυτική Αφρική. Τα ποσοστά θνητότητας εμφανίζουν μία πτωτική τάση τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός το οποίο μπορεί να αποδοθεί στην βελτίωση των προγραμμάτων πρόληψης και αντιμετώπισης του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού [9]. Τα ποσοστά επιβίωσης από κολοορθικό καρκίνο αντιστοιχούν σε 64% τα πρώτα 5 έτη από την διάγνωση και 58% τα πρώτα 10 έτη, ωστόσο η επιβίωση διαφέρει ανάλογα με το στάδιο της νόσου και η 5ετής επιβίωση κυμαίνεται από περίπου 91% για καρκίνο του κόλου και του ορθού σταδίων I και II έως 14% για μεταστατική νόσο [1].

Διεθνώς, διαφαίνεται μία αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού σε νεότερους ασθενείς, κάτω των 50 ετών [1,8].

Η εντόπιση είναι συχνότερη στο παχύ έντερο από ό,τι στο ορθό (35%). Συχνότερη επίσης είναι η εντόπιση στο αριστερό κόλον, με μία αύξηση τα τελευταία έτη της επίπτωσης δεξιά. με ιδιαίτερη εντόπιση το τυφλό, σε ποσοστό περίπου 20 % των ασθενών. Στις γυναίκες και τους ηλικιωμένους ασθενείς η εντόπιση είναι συχνότερη στο εγγύς κόλον. Οι όγκοι αυτοί έχουν χειρότερη πρόγνωση. Η διαφορά στην επίπτωση των καρκίνων του δεξιού έναντι του αριστερού κόλου, σχετίζεται με βιολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων τμημάτων του παχέος εντέρου και των όγκων που αναπτύσσονται σε αυτά. Επίσης, ίσως να αντικατοπτρίζει διαφορές στην διάγνωση, καθώς η κολonosκόπηση θεωρείται βέλτιστη στην πρόληψη των καρκίνων του αριστερού έναντι του δεξιού κόλου λόγω φτωχότερης προετοιμασίας δεξιά και ευκολότερης προσέγγισης αριστερά [10,11,12].

Οι καρκίνοι που βρίσκονται μεταξύ ηπατικής και σπληνικής καμπής αποτελούν τους καρκίνους του εγκαρσίου. Το εγκάρσιο αποτελεί μία ιδιαίτερη θέση ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου λόγω της ιδιαιτερότητας όσον αφορά το είδος της κολεκτομής που απαιτείται για την αντιμετώπισή του. Αφορά περίπου 10% των καρκίνων. Οι ιδιαιτερότητες των όγκων αυτών σχετίζονται τόσο με την διαφορετική εμβρυϊκή προέλευση και αιμάτωση των τμημάτων του εγκαρσίου, όσο και με την εγγύτητά του σε άλλα όργανα. Επίσης, οι όγκοι του εγκαρσίου μπορούν να δώσουν μεταστάσεις στους γαστροεπιπλοϊκούς και τους λεμφαδένες στην περιοχή της κεφαλής του παγκρέατος [13].

Σε ποσοστό 2-4% ασθενών με κολοορθικό καρκίνο, υπάρχουν 2 ή περισσότερες βλάβες. Η ανάπτυξη νέου καρκίνου του παχέος εντέρου τα πρώτα 5 έτη μετά από θεραπεία για κολοορθικό καρκίνο,

συμβαίνει σε ποσοστό 1-3%. Υποτροπή εμφανίζεται σε 80% των ασθενών τα πρώτα 3 έτη μετά από κολεκτομή και σε 15% μεταξύ 3 και 5 ετών [14].

Περίπου 15-30% των νέων διαγνώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού αφορά μεταστατική νόσο και 20-50% των ασθενών οι οποίοι αρχικά είχαν περιορισμένη νόσο, θα εμφανίσουν στην πορεία μεταστάσεις. Συχνότερες είναι οι μεταστάσεις του ήπατος (17%). Άλλες θέσεις μετάστασης είναι το περιτόναιο (5%), οι πνεύμονες (5%) και οι λεμφαδένες (3%) [15,16,17].

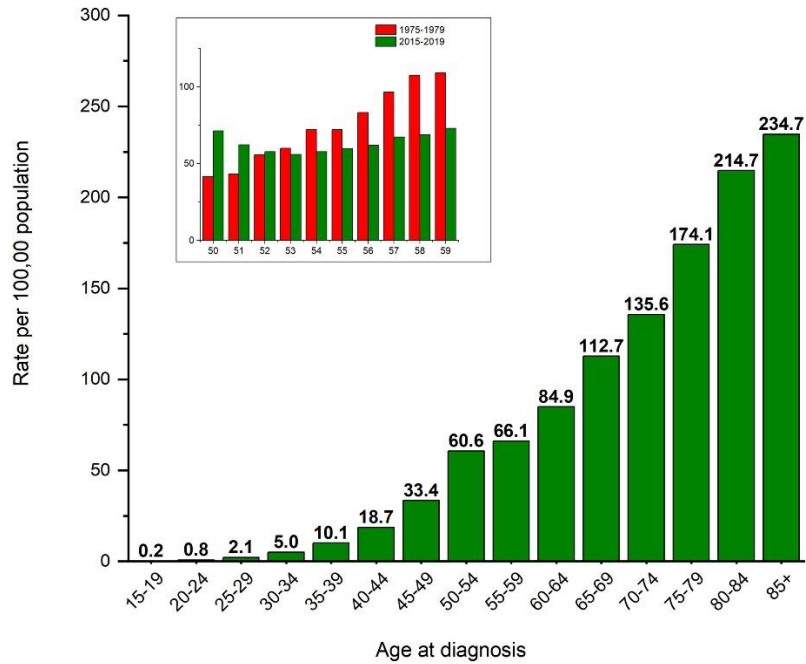
Η τροποποίηση του τρόπου ζωής ώστε να μειωθούν οι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι οδηγούν στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, καθώς και η εντατικοποίηση των προγραμμάτων screening, μπορεί να οδηγήσει στην μείωση της θνητότητας από τον συγκεκριμένο καρκίνο [9].

2.1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΗΛΙΚΕΣ

Διεθνώς εμφανίζεται ένα πρότυπο αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης. Σε μία έκθεση των Ηνωμένων Εθνών του 2020 για την γήρανση του πληθυσμού αναφέρεται ότι υπάρχει μια πρωτοφανής αλλαγή στην ηλικιακή δομή των πληθυσμών παγκοσμίως, καθώς οι άνθρωποι πλέον ζούνε περισσότερο και τα ποσοστά γονιμότητας εμφανίζουν μείωση. Το 2020 ο παγκόσμιος πληθυσμός άνω των 65 ετών ανήλθε σε 727 εκατομμύρια. Ο πληθυσμός αυτός αναμένεται να τριπλασιαστεί τις επόμενες δεκαετίες, φτάνοντας το 1,5 δισεκατομμύριο το έτος 2050 [18,19]. Στην Ε.Ε. το προσδόκιμο επιβίωσης αυξήθηκε κατά 2,5 έτη, από 77,6 έτη το 2021 σε 80,1 το 2022. Οι γυναίκες στην Ε.Ε. ζούνε περίπου 82,9 έτη, ενώ οι άνδρες 77,2 [5].

Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης καρκίνου και της γήρανσης του πληθυσμού. Περίπου 60% των νέων διαγνώσεων κολοορθικού καρκίνου αφορά ασθενείς άνω των 70 ετών και 43% άνω των 75 ετών [12,20]. Η θνητότητα σε αυτή την ομάδα είναι αυξημένη σε σχέση με νεότερους ασθενείς. Δεδομένα του SEER (SEER- Surveillance κατέγραψαν για την περίοδο 2016-2020 θνητότητα 43,5% σε αυτή την ηλικιακή ομάδα [11]. Σύμφωνα με μία παγκόσμια μελέτη του 2019 για την επιβάρυνση της υγείας από τον κολοορθικό καρκίνο, μεταξύ των ετών 1990-2019 φάνηκε μία αύξηση στον αριθμό των νέων περιπτώσεων του καρκίνου του κόλου και του ορθού σε όλες τις ηλικίες, με μεγαλύτερη αύξηση στην ηλικιακή ομάδα άνω των 85 ετών. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, η επίπτωση ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες, εν αντιθέσει με τις ηλικίες κάτω των 85 ετών, όπου υπάρχει υπεροχή στους άνδρες [8]. Η διαφορά αυτή αντικατοπτρίζει κυρίως αλλαγές στην έκθεση σε περιβαλλοντικούς και ορμονικούς παράγοντες [1].

Στην εικόνα 1 φαίνεται η επίπτωση του κολοορθικού καρκίνου ανάλογα με την ηλικία.

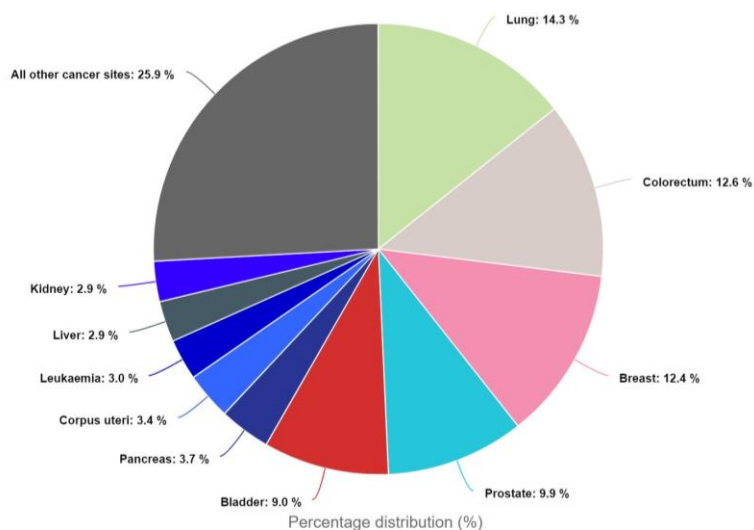


Εικόνα 2: Επίπτωση του κολορθικού καρκίνου ανάλογα με την ηλικία, ανεξαρτήτως φύλου για τα έτη 2015-2019 στις ΗΠΑ.

(Ανατύπωση από: Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023)

2.1.3. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Τα δεδομένα για την Ελλάδα κατατάσσουν τον κολορθικό καρκίνο στον δεύτερο συχνότερο καρκίνο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (Εικόνα 3). Στις γυναίκες αποτελεί τον δεύτερο συχνότερο καρκίνο μετά τον καρκίνο του μαστού ενώ στους άνδρες τον τέταρτο, καθώς προηγούνται ο καρκίνος του πνεύμονα, του προστάτη και της ουροδόχου κύστεως. Το 2020 στην Ελλάδα εντοπίστηκαν 7.895 νέες περιπτώσεις [5].



Εικόνα 3: Επίπτωση όλων των καρκίνων στην Ελλάδα, ανεξαρτήτου φύλου και ηλικίας, για το έτος 2020

(Ανατύπωση από: ECIS- European Cancer Information System, 2021)

Η επίπτωση του κολοορθικού καρκίνου στην χώρα μας για το 2020 υπολογίστηκε σε 64,6 νέα περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού και συγκεκριμένα 83,6 για τους άνδρες και 49,1 για τις γυναίκες. Όσον αφορά την ηλικία, είναι ο πρώτος καρκίνος στους ηλικιωμένους άνω των 75 ετών. Το 2020 49,8% των νέων διαγνώσεων κολοορθικού καρκίνου στην χώρα μας, έγινε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Οι θάνατοι στην Ελλάδα από καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού το 2020 υπολογίστηκαν σε 3.970. Στην Ελλάδα όπως και διεθνώς, ο γηράσκων πληθυσμός εμφανίζει μια αριθμητική αύξηση. Περίπου 22,7% του πληθυσμού το 2021 ήταν άνω των 65 ετών, κατατάσσοντάς την στην 4^η χώρα της Ευρώπης όσον αφορά τον πληθυσμό των ηλικιωμένων [5].

2.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

2.2.1. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σε ποσοστό 70-75% ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού είναι σποραδικός. Σε αυτές τις περιπτώσεις, υπάρχουν τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του καρκίνου, όπως είναι η διατροφή πλούσια σε λίπη, κόκκινο κρέας και επεξεργασμένες τροφές και φτωχή σε φυτικές ίνες, το κάπνισμα, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ καθώς και η καθιστική ζωή. Περισσότερο από τις μισές των περιπτώσεων αυτών του σποραδικού καρκίνου, θα μπορούσαν να προληφθούν με αλλαγή των συνηθειών του ατόμου [20].

- ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η διατροφή πτωχή σε φυτικές ίνες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου.

Η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ιδίως επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο. Το μαγείρεμα κρέατος σε υψηλές θερμοκρασίες οδηγεί στην παραγωγή ουσιών οι οποίες έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με τον κολοορθικό καρκίνο, όπως είναι οι ετεροκυκλικές αμίνες (HCAs- heterocyclic amines) και οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs- polycyclic aromatic hydrocarbons). Η αιμοσιδηρίνη, μία άλλη ουσία η οποία περιέχεται στο κόκκινο κρέας, επίσης σχετίζεται με την καρκινογένεση στο παχύ έντερο και το ορθό.

Άλλος διατροφικός παράγοντας κινδύνου είναι η δίαιτα πλούσια σε λίπη [9].

- ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου καθώς και αύξηση της θνητότητας από αυτόν. Ο κίνδυνος αυξάνεται με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζει κάποιος ημερησίως καθώς και με το χρονικό διάστημα που καπνίζει [9].

- ΑΛΚΟΟΛ

Η κατανάλωση 2 ή περισσότερων αλκοολούχων ποτών (περισσότερα από 30 g) την ημέρα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου. Η τοξικότητα του αλκοόλ φαίνεται να αποδίδεται στην ακεταλδεΐδη, η οποία είναι μεταβολίτης της αιθανόλης και έχει καρκινογόνο δράση [9].

- ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Τα μεγαλύτερα ποσοστά σωματικού λίπους σχετίζονται με αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης, σχετιζόμενα με εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου. Η καρκινογένεση στους παχύσαρκους ίσως να σχετίζεται και με την αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση λόγω του αυξημένου σωματικού λίπους [9].

2.2.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Η διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες θεωρείται ότι έχει πιθανώς προστατευτική δράση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, καθώς μειώνει τον χρόνο κατά τον οποίο έρχεται σε επαφή ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου με το περιεχόμενο των κοπράνων τα οποία ενδεχομένως να περιέχουν καρκινογόνες ουσίες. Επίσης, η φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα συνθέτει βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα από τις φυτικές ίνες, τα οποία επίσης έχουν αντικαρκινική δράση.

Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών φαίνεται να έχει προστατευτική δράση για τον κολοορθικό καρκίνο, η οποία αποδίδεται στην αντιοξειδωτική δράση ουσιών οι οποίες περιέχονται σε αυτά, όπως τα καροτενοειδή, φλαβονοειδή, βιταμίνες Β, C και D και ιχνοστοιχεία. Ωστόσο δεν φάνηκε από μελέτες να σχετίζεται η διατροφή φτωχή σε φρούτα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου.

Επίσης, η κατανάλωση γάλακτος και γαλακτομικών προϊόντων, καθώς περιέχουν μεγάλες ποσότητες ασβεστίου και βιταμίνης D, έχει προστατευτική δράση για τον συγκεκριμένο καρκίνο, γεγονός το οποίο

τεκμηριώνεται στην βιβλιογραφία, όπως επίσης και η λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο [9,20].

Η κατανάλωση ψαριών πλούσιων σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, έχει μελετηθεί για την πιθανή της προστατευτική δράση, χωρίς να υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μειώνει τον κίνδυνο του κολορθικού καρκίνου.

Η φυσική δραστηριότητα μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Η άσκηση μειώνει το σωματικό λίπος και μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, προστατεύοντας πιθανά με αυτόν τον τρόπο από την καρκινογένεση στο κόλον και το ορθό.

Η λήψη τουλάχιστον 75 mg ασπιρίνης για 5 ή περισσότερα έτη, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού.

Η ορμονοθεραπεία σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση επίσης σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης κολορθικού καρκίνου, καθώς τα οιστρογόνα φαίνεται να έχουν προστατευτική δράση στην ογκογένεση, χωρίς να είναι ξεκάθαρος ο μηχανισμός για το φαινόμενο αυτό [1,9].

2.2.3. ΜΗ-ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- **ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΙΦΝΕ)**

Ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ) και νόσο του Crohn, έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνου το παχέος εντέρου και του ορθού σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ιδίως σε όσους η νόσος αφορά περισσότερο από το 1/3 του παχέος εντέρου. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπολογίζεται σε περίπου 18% μετά τα 30 έτη νόσου. Λόγω βελτίωσης του προσυμπτωματικού ελέγχου και της επιτήρησης αυτών των ασθενών, τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται μία μείωση των περιστατικών κολορθικού καρκίνου στην ομάδα αυτή. Ο καρκίνος στις ΙΦΝΕ σχετίζεται με την εμφάνιση δυσπλασίας. Η πρόωπη αναγνώριση δυσπλασιών αποτελεί το κλειδί για την σωστή παρακολούθηση σε αυτές τις περιπτώσεις.

Παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου είναι η ύπαρξη στενώσεων, ψευδοπολυπόδων, το θετικό οικογενειακό ιστορικό καθώς και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC- primary sclerosing cholangitis).

Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ συστήνεται η διενέργεια κολonosκόπησης με λήψη βιοψιών 8 έτη μετά την έναρξη των συμπτωμάτων για την σωστή επιτήρησή τους [21].

- **ΥΨΟΣ**

Το αυξημένο ύψος στους ενήλικες, το οποίο είναι ένδειξη ταχύτερης αύξησης από το φυσιολογικό, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Οι παράγοντες που φαίνεται ότι συμβάλουν σε αυτό είναι τα υψηλότερα επίπεδα αυξητικής ορμόνης και IGF (insulin-like growth factor) καθώς και η αυξημένη κατανάλωση θερμίδων στην παιδική ηλικία. Επιπρόσθετα, οι ψηλότεροι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων τα οποία μπορούν να υποστούν μεταλλάξεις,

καθώς και μεγαλύτερο μήκος εντέρου, το οποίο ίσως τους κάνει πιο ευπαθείς σε παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν σε κολορθικό καρκίνο [9].

- ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ-ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Σε 20-30% των περιπτώσεων κολορθικού καρκίνου υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. 10-20% έχουν οικογενή και 6-10% έχουν κληρονομικό καρκίνο. Οικονενής θεωρείται ο καρκίνος ο οποίος εμφανίζει αυξημένη προδιάθεση σε άτομα της ίδιας οικογένειας, χωρίς ωστόσο να έχει αναγνωρισθεί συγκεκριμένο γονίδιο, ενώ κληρονομικός ονομάζεται ο καρκίνος όταν είναι γνωστό το γονίδιο το οποίο ενοχοποιείται για την εμφάνιση της νόσου.

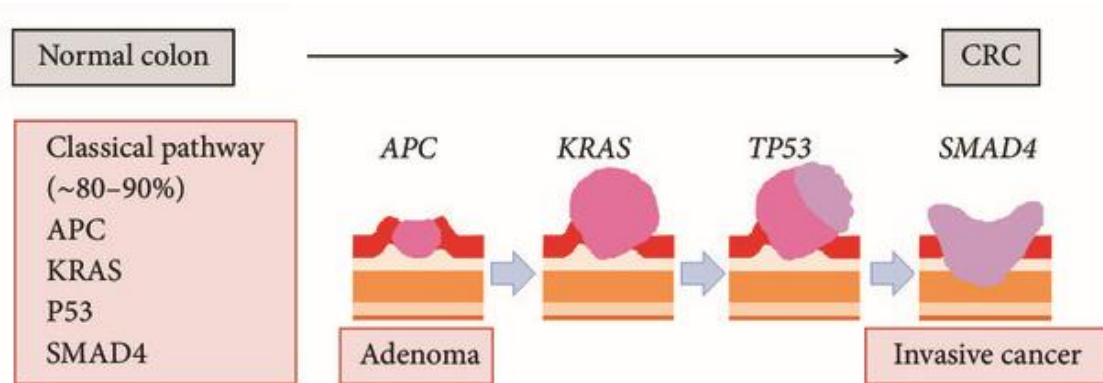
Όσον αφορά τον κληρονομικό κολορθικό καρκίνο, διακρίνεται από την ανάπτυξη ή μη πολυπόδων. Πολύποδες εμφανίζονται στην οικογενή αδενωμάτωση πολυποδίαση σε ποσοστό περίπου 1 % (Familial Adenomatous Polyposis- FAP) και 1 % σε άλλα λιγότερα συχνά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο αμαρτωματώδους πολυποδίασης Peutz-Jeghers. Η μετάλλαξη του γονιδίου APC (adenomatous polyposis coli) είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση του συνδρόμου FAP, το οποίο εκδηλώνεται με την ανάπτυξη εκατοντάδων έως χιλιάδων αδενωμάτων. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κολορθικού καρκίνου σε αυτή την ομάδα ασθενών αγγίζει το 100% και η ηλικία εμφάνισης είναι περίπου τα 40 έτη.

Το σύνδρομο Lynch αποτελεί ένα κληρονομούμενο σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από την έλλειψη πολυπόδων (HNPCC- hereditary non polyposis colorectal cancer) και εμφανίζεται σε περίπου 2-5% των περιπτώσεων κολορθικού καρκίνου. Μεταλλάξεις στα γονίδια MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2, που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA (MMR- mismatch repair) οδηγούν στην συσσώρευση μεταλλάξεων και τελικά στην ανάπτυξη μιας σειράς καρκίνων, όπως ο κολορθικός καρκίνος αλλά και ο καρκίνος του ενδομητρίου και των ωοθηκών. Όταν υπάρχουν οι μεταλλάξεις αυτές, τότε αναφέρεται ότι ο όγκος έχει μικροδορυφορική αστάθεια. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κολορθικού καρκίνου σε αυτούς τους ασθενείς είναι περίπου 80% και η ηλικία εμφάνισης κάτω από τα 50 έτη. Ασθενείς με μικροδορυφορική αστάθεια έχουν συχνότερα σύγχρονους όγκους σε σχέση με άλλους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, σε ποσοστό περίπου 20%. Οι ασθενείς αυτοί επίσης έχουν συχνότερα καρκίνο του δεξιού κόλου (60-70%). Σχετίζονται ωστόσο με καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς μικροδορυφορική αστάθεια [22].

2.3. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΚΟΛΟΡΘΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί που οδηγούν σε γενετική αστάθεια και επακόλουθα στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού. Η χρωμοσωμική αστάθεια (CIN- chromosomal instability), η μικροδορυφορική αστάθεια (MSI- microsatellite instability) και το μονοπάτι των οδοντωτών βλαβών αποτελούν τις κύριες κατηγορίες. Η χρωμοσωμική αστάθεια (η πιο κοινή- περίπου 70-84 % των σποραδικών περιπτώσεων) περιλαμβάνει μεταβολές στον αριθμό και την δομή των χρωμοσωμάτων, όπως μεταθέσεις, διπλασιασμούς και διαγραφές. Χαρακτηρίζει τους καρκίνους εκείνους οι οποίοι

προέρχονται από αδενώματα και εμφανίζονται νωρίς στην διεργασία της καρκινογένεσης (Εικόνα 3). Είναι το μονοπάτι που περιγράφηκε το 1990 από τους Fearon και Vogelstein. Η απώλεια των ογκοκατασταλτικών γονιδίων APC και p53 είναι αυτή που οδηγεί στο μονοπάτι αυτό. Αφορά συχνότερα τους καρκίνους του αριστερού κόλου. Η ομάδα της μικροδορυφορικής αστάθειας (10-15% των σποραδικών καρκίνων) σχετίζεται με διαταραχή των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA. Οφείλεται είτε στις μεταλλάξεις των γονιδίων που περιγράφηκαν στο σύνδρομο Lynch είτε στην μεθυλίωση του MLH1. Το τρίτο μονοπάτι χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις του BRAF.



Εικόνα 4: Η εξέλιξη από αδένωμα του παχέος εντέρου σε κολοορθικό καρκίνο (CRC) (Ανατύπωση από: Yoshiro Itatani, Kenji Kawada, Yoshiharu Sakai, Treatment of Elderly Patients with Colorectal Cancer, Biomed Research International, 2018)

Στους μισούς περίπου σποραδικούς καρκίνους (61% καρκίνων του παχέος εντέρου και 33% του ορθού) ανιχνεύονται μεταλλάξεις στα ογκογονίδια ras τα οποία αφορούν τα H-ras, K-ras και N-ras. Τα ογκογονίδια ras εμπλέκονται στην μετάδοση μηνυμάτων σε κυτταρικό επίπεδο και εμφανίζονται στην μετέπειτα πορεία της διαδικασίας καρκινογένεσης (Εικόνα 4). Η πιο συχνή μετάλλαξη σε ογκογονίδιο στον κολοορθικό καρκίνο είναι στο K-ras και εμφανίζεται σε περίπου 40 % των περιπτώσεων. Ο δείκτης αυτός έχει ιδιαίτερη σημασία για την θεραπεία, καθώς ασθενείς με μεταλλάξεις του K-ras είναι ανθεκτικοί σε μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του EGFR [22,23].

Άλλες συχνές μεταλλάξεις που σχετίζονται με την ανάπτυξη κολοορθικού καρκίνου είναι αυτές του p53, του DCC (deleted in colon cancer gene- διεγγραμμένου γονιδίου στον καρκίνο του κόλου) και του SMAD4 [23].

2.4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να παρουσιάζουν μη ειδικά συμπτώματα. Η κλινική εικόνα μπορεί να εμφανιστεί ως αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου, απώλεια

αίματος από το ορθό, μέλαινες, αναιμία, κόπωση, αδυναμία, απώλεια βάρους, κοιλιακό άλγος, τεινεσμό (επώδυνη και επείγουσα ανάγκη για αφόδευση). Επίσης, ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού μπορεί να εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά απόφραξης (10-20%), όπως επίσχεση αερίων και κοπράνων, κοιλιακή διάταση και λιγότερο συχνά εμέτους. Οξεία κοιλία εμφανίζεται σε περιπτώσεις ρήξης του όγκου (2%) [16,24]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να συνυπάρχει ψηλαφητή μάζα κατά την εξέταση της κοιλίας. Σε όγκους του κατώτερου ορθού επίσης ο όγκος είναι ψηλαφητός κατά την δακτυλική εξέταση [16].

Η συμπτωματολογία διαφοροποιείται ανάλογα με την εντόπιση του όγκου. Η αλλαγή των εντερικών συνηθειών και η απώλεια αίματος από το ορθό είναι συχνότερη μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του αριστερού κόλου, ενώ η αναιμία και η απώλεια βάρους είναι συχνότερη στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο του δεξιού κόλου [25].

Η εντόπιση του όγκου σχετίζεται επίσης με συγκεκριμένα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά. Στο δεξιό κόλον οι όγκοι είναι μεγαλύτεροι, το στάδιο πιο προχωρημένο κατά την διάγνωση, υπάρχει συχνότερα λεμφαγγειακή διήθηση και συχνότερα τα καρκινώματα είναι βλεννώδη σε σχέση με το αριστερό κόλον [25].

Περίπου 15-29% των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο εμφανίζει αποφρακτικά φαινόμενα. Ασθενείς με καρκίνο του αριστερού κόλου εμφανίζουν συχνότερα αποφρακτικά φαινόμενα σε σχέση με αυτούς του δεξιού, λόγω μικρότερης διαμέτρου του παχέος εντέρου αριστερά. Η πιο συχνή εντόπιση είναι το σιγμοειδές (75%). Η απόφραξη και η διάτρηση σχετίζονται με πτωχότερη πρόγνωση ανεξαρτήτως του σταδίου της νόσου [22,24].

2.5. ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING)

Καθώς ο κολοορθικός καρκίνος αναπτύσσεται σταδιακά, ξεκινώντας πολλές φορές από αδενώματα τα οποία εξελίσσονται σε διηθητικό καρκίνο, ο προσυμπτωματικός έλεγχος επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πρώιμων βλαβών. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ογκολογίας (ESMO- European Society of Medical Oncology), η ολική κολonosκόπηση συστήνεται για τους άνδρες και τις γυναίκες ηλικίας 50-74 ετών, κάθε 10 έτη. Ως εναλλακτική της ολικής κολonosκόπησης, συστήνεται ορθοσιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο κάθε 5-10 έτη σε συνδυασμό με εξέταση για ύπαρξη αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα (FOBT- Faecal Occult Blood Test) ανά έτος. Άλλες λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι περιλαμβάνουν ανοσοχημικό έλεγχο των κοπράνων (FIT- Faecal Immunochemical Testing), καθώς και εξετάσεις ανίχνευσης καρκινικού DNA, οι οποίες όμως δεν έχουν εφαρμοστεί ακόμη ευρέως [15].

2.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η αρχική αξιολόγηση των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο θα πρέπει να περιλαμβάνει την φυσική εξέταση καθώς και έναν πλήρη εργαστηριακό έλεγχο με μέτρηση του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA). Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται δακτυλική εξέταση του ορθού.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESMO συστήνεται η διενέργεια ολικής κολonosκόπησης σε όλους τους ασθενείς με ύποπτα συμπτώματα για να τεθεί η διάγνωση του κολοορθικού καρκίνου, εκτός από τις περιπτώσεις όπου ο καρκίνος εμφανίζεται ως επείγουσα κατάσταση και χρήζει έκτακτης χειρουργικής αντιμετώπισης. Η διενέργεια σιγμοειδοσκόπησης σε συνδυασμό με CT κολonosκόπηση αποτελεί μία εναλλακτική σε περιπτώσεις όπου δεν κρίνεται δυνατή η ολική κολonosκόπηση. Εάν η ολική κολonosκόπηση δεν προηγηθεί της χειρουργικής επέμβασης, συστήνεται αυτή να γίνεται εντός 3-6 μηνών μετά την χειρουργική εκτομή.

Για την αξιολόγηση της έκτασης της νόσου, συστήνεται η διενέργεια αξονικής τομογραφίας με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Η μαγνητική τομογραφία συστήνεται για την αξιολόγηση ηπατικών βλαβών με αβέβαια χαρακτηριστικά καθώς και για την αξιολόγηση των τοπικά προχωρημένων όγκων [15].

Για τον καρκίνο του ορθού, η μαγνητική τομογραφία ορθού αποτελεί την εξέταση εκλογής για την διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου, καθώς προσφέρει πληροφορίες για την ύπαρξη εξωαυλικής αγγειακής διήθησης (EMVI, Extramural Vascular Invasion), το T στάδιο, καθώς και την απόσταση από το κυκλοτερές όριο εκτομής (CRM, circumferential resection margin). Επιπρόσθετα το διορθικό υπερηχογράφημα μπορεί να δώσει στοιχεία για την διάγνωση των πρώιμων καρκίνων [16].

2.7. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΤΑ ΣΤΑΔΙΟ

2.7.1. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Απαραίτητη προϋπόθεση για την σταδιοποίηση του κολοορθικού καρκίνου είναι η παθολογοανατομική εξέταση του εξαιρεθέντος όγκου. Η παθολογοανατομική έκθεση θα πρέπει να περιλαμβάνει: την μορφολογική περιγραφή του παρασκευάσματος, την εντόπιση και το μέγεθος του όγκου, την παρουσία ή απουσία διάτρησης, τον ιστολογικό τύπο και τον βαθμό διαφοροποίησης, την επέκταση του όγκου στις στιβάδες του εντερικού τοιχώματος καθώς και σε κοντινές δομές (T), την απόσταση του όγκου από τα χειρουργικά όρια εκτομής, την παρουσία ή απουσία εναποθέσεων του όγκου (tumor deposits), την λεμφαγγειακή ή/και περινευρική διήθηση, την παρουσία tumor budding, (δηλαδή, την ύπαρξη μεμονωμένων κυττάρων ή μικρών ομάδων κυττάρων -μέχρι 5 κύτταρα- τα οποία ανευρίσκονται στα όρια εκτομής του όγκου), τον αριθμό την εντόπιση και την ύπαρξη μετάστασης στους λεμφαδένες (N), την επέκταση του όγκου σε άλλα όργανα (όπως το περιτόναιο) τα οποία μπορεί να βρίσκονται στο ίδιο παρασκεύασμα καθώς και την ύπαρξη ή όχι μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI status) [15].

Η σταδιοποίηση του κολοορθικού καρκίνου βασίζεται στο σύστημα TNM (T-tumor, N- nodes, M-metastasis, Εικόνα 5).

Primary tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of a primary tumor
Tis	Carcinoma in situ, intramucosal carcinoma
T1	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures
Regional lymph nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in one to three regional lymph nodes
N1a	Metastasis in one regional lymph node
N1b	Metastasis in two to three regional lymph nodes
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional node metastasis
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes
N2a	Metastasis in four to six regional lymph nodes
N2b	Metastasis in seven or more regional lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Metastasis to one site or organ without peritoneal metastasis
M1b	Metastasis to two or more sites or organs without peritoneal metastasis
M1c	Metastasis to the peritoneal surface alone or with metastases to other sites or organs

Εικόνα 5: Σταδιοποίηση κατά TNM του κολορθικού καρκίνου

(Ανατύπωση από: Kevin R. Kalisz et.al. MRI evaluation of the Response of Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. Radiation Oncology 2019.)

Table 3. Subclassification of T3 rectal cancer [18]	
	Depth of invasion beyond the muscularis propria (in mm)
T3a ^a	< 1
T3b	1–5
T3c	6–15
T3d	> 15

Εικόνα 6: Υποκατηγοριοποίηση του T3 για τον καρκίνο του ορθού, σύμφωνα με το βάθος διήθησης του μυϊκού χιτώνα

(Ανατύπωση από: Glynne-Jones R et.al. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017)

Το στάδιο της νόσου ορίζεται ως εξής:

- Στάδιο 0: καρκίνος in situ – Tis, N0, M0
- Στάδιο I: τοπικός καρκίνος- T1-T2, N0, M0
- Στάδιο II: τοπικά προχωρημένος καρκίνος- πρώιμα στάδια- T2-T4, N0, M0
- Στάδιο III: τοπικά προχωρημένος καρκίνος- όψιμα στάδια- T1-T4, N1-N3, M0 και
- Στάδιο IV: μεταστατικός καρκίνος- T1-T4, N1-N3, M1 [26]

Η πρόγνωση σχετίζεται με το στάδιο της νόσου. Στο στάδιο I η 5ετής επιβίωση υπολογίζεται σε 92%, στο στάδιο II σε 65-87%, στο στάδιο III σε 53% και στο στάδιο IV σε 12% [16].

Ασθενείς με καρκίνο του δεξιού κόλου έχουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με αυτούς του αριστερού κόλου για το στάδιο II, αλλά χειρότερη πρόγνωση για τους όγκους σταδίου III. Η διαφορά αυτή σχετίζεται ενδεχομένως με την μεγαλύτερη εμφάνιση MSI-high όγκων στο δεξιό κόλο, οι οποίοι σχετίζονται με καλή πρόγνωση [26].

2.7.2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

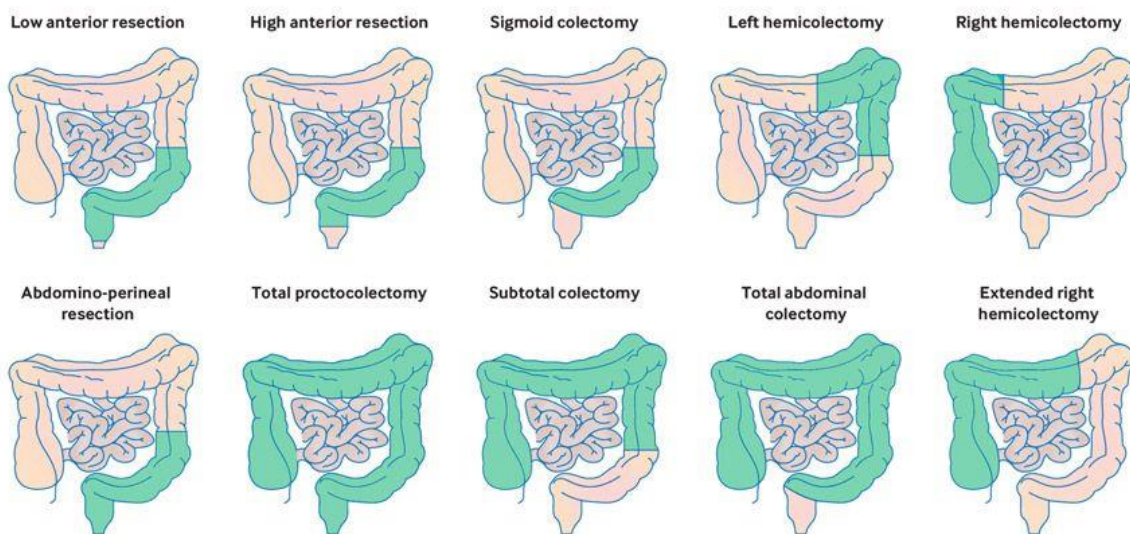
• ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ

Σύμφωνα με την ESMO οι T1 όγκοι οι οποίοι δεν εμφανίζουν λεμφαγγειακή διήθηση, είναι καλής ή μέτριας διαφοροποίησης και δεν έχουν tumor budding, μπορούν να αντιμετωπιστούν με ενδοσκοπική en bloc εξαίρεση της βλάβης, ενώ στις αντίθετες περιπτώσεις συστήνεται η χειρουργική τους εκτομή.

Για πιο προχωρημένους όγκους (>T1) απαιτείται χειρουργική εκτομή του προσβληθέντος τμήματος του παχέος εντέρου και εκτομή των λεμφαδένων του τμήματος αυτού. Η έκταση της εκτομής καθορίζεται από την αιμάτωση και την κατανομή των λεμφαδένων [15].

Η ολική εκτομή του μεσοκόλου (CME- complete mesocolic excision) και η υψηλή απολίνωση των αγγείων, η οποία περιγράφηκε από τον Hohenberger, επιτρέπει την εκτομή όλων των λεμφαδένων οι οποίοι μπορεί να είναι διηθημένοι από καρκινικά κύτταρα στην περιοχή του όγκου και χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο από τους σύγχρονους χειρουργούς για τον καρκίνο του παχέος εντέρου [27].

Η ολική εκτομή του μεσοορθού (TME- total mesorectal excision), η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Heald είναι η μέθοδος εκλογής για τον καρκίνο του ορθού [16]. Οι εξαιρεθέντες λεμφαδένες θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 12. Σε περιπτώσεις διήθησης γειτονικών οργάνων (T4b), θα πρέπει εάν είναι εφικτό να γίνεται εκτομή en bloc όλων των βλαβών [15,16].



Εικόνα 8. Είδη κολεκτομών για τον κολοορθικό καρκίνο. Με πράσινο απεικονίζονται τα τμήματα προς εκτομή. Από αριστερά προς τα δεξιά πάνω, απεικονίζονται με την σειρά η χαμηλή πρόσθια εκτομή και η υψηλή πρόσθια εκτομή (για τον καρκίνο του άνω και μέσου ορθού), η σιγμοειδεκτομή, η αριστερή κολεκτομή και η δεξιά κολεκτομή, ενώ από αριστερά προς τα δεξιά κάτω, η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή (για τον καρκίνο του κατώτερου ορθού), η ολική πρωκτοκολεκτομή, η υφολική κολεκτομή, η ολική κολεκτομή και τέλος η εκτεταμένη δεξιά κολεκτομή.

(Ανατύπωση από: <https://drdavidford.com/procedures/colectomy-colon-removal-by-dr-david-w-ford>)

Κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να γίνεται επισκόπηση της περιτοναϊκής κοιλότητας, του ήπατος καθώς και των ωοθηκών για την ανεύρεση μεταστάσεων.

Όταν υπάρχει εμπειρία, η λαπαροσκοπική κολεκτομή μπορεί να διεξαχθεί με ασφάλεια για τον κολοορθικό καρκίνο, με παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα με την ανοικτή και μειωμένη θνητότητα. Όσον αφορά τον αποφρακτικό καρκίνο η χειρουργική εκτομή του όγκου μπορεί να γίνει σε ένα ή δύο στάδια. Η εκτομή σε δύο στάδια περιλαμβάνει αρχικά κολοστομία και στην συνέχεια εκτομή του όγκου ή επέμβαση κατά Hartmann σε περιπτώσεις ρήξης του όγκου. Τέλος, οι ενδοπροθέσεις (stent) στο παχύ έντερο μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως «γέφυρα» για την εκτομή του όγκου σε περιπτώσεις όπου υπάρχει απόφραξη, ιδίως σε ασθενείς >70 ετών και/ή ASA score > II [15].

Μεταστατική νόσος

Στους ασθενείς στους οποίους είναι εφικτό, θα πρέπει να γίνεται εκτομή τόσο της πρωτοπαθούς όσο και των δευτεροπαθών εστιών του καρκίνου σε έναν χρόνο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτό δεν είναι εφικτό και προκειμένου να καταστεί μία μεταστατική εστία εξαίρεσιμη, οι ασθενείς υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία [17].

- **ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

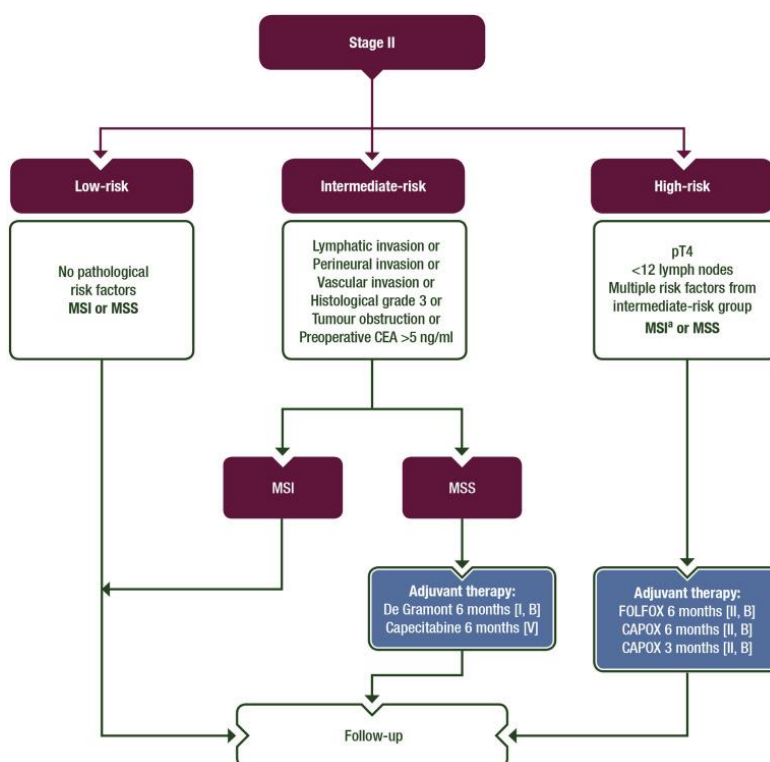
Καρκίνος του κόλου

Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται σε πολλούς καρκίνους, ωστόσο, προς το παρόν, δεν αποτελεί την συνήθη τακτική στον καρκίνο του κόλου, παρόλο που υπάρχουν από την διεθνή βιβλιογραφία δεδομένα που δείχνουν ότι είναι υποσχόμενη για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο.

- Στάδιο II

Υπάρχουν κάποια χαρακτηριστικά τα οποία καθιστούν τους όγκους σταδίου II υψηλού κινδύνου για υποτροπή. Αυτά είναι: αριθμός εξαιρεθέντων λεμφαδένων < 12, ρήξη, απόφραξη, T4 όγκοι, χαμηλή διαφοροποίηση και η ύπαρξη περινευρικής ή/και λεμφαγγειακής διήθησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας μειώνει την θνητότητα σε ποσοστό περίπου 3-5%. Στην εικόνα 5 φαίνεται ο αλγόριθμος της χορήγησης επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς με νόσο σταδίου II, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO.

Στους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου II θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του MSI [15].



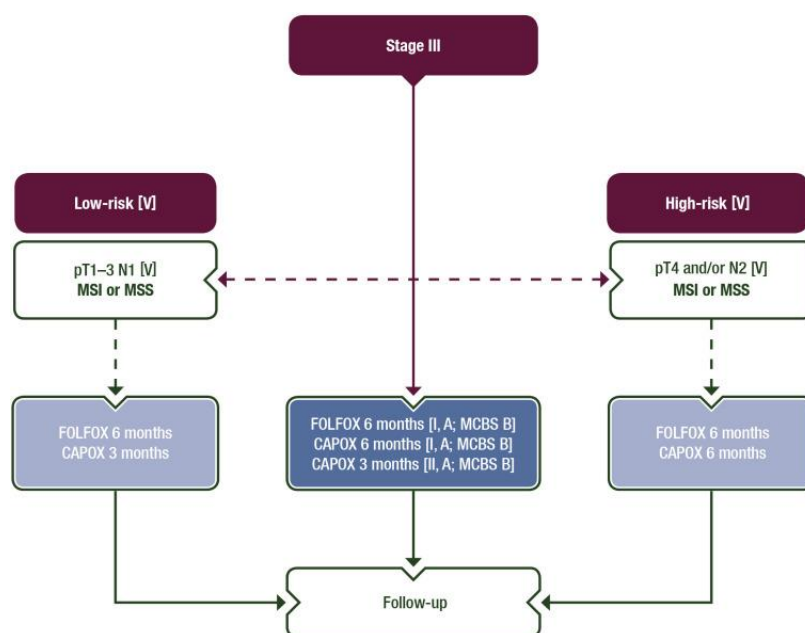
Εικόνα 7: Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με κολοορθικό καρκίνο σταδίου II

MSI: Microsatellite instability, MSS: Microsatellite stable, FOLFOX: 5-FU, Leukovorin, Oxaliplatin, CAPOX: Capecitabine, Oxaliplatin

(Ανατύπωση από: Argilés G et. al, Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020)

- Στάδιο III

Ο συνδυασμός μιας φθοροπυριμιδίνης και οξαλιπλατίνης είναι το χημειοθεραπευτικό σχήμα εκλογής για την επικουρική θεραπεία του καρκίνου σταδίου III. Τα σχήματα FOLFOX (5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin) και CAPEOX (Capecitabine/Oxaliplatin) είναι αυτά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη [15]. Στην εικόνα 6 παρουσιάζεται ο αλγόριθμος αντιμετώπισης των ασθενών αυτών.



Εικόνα 8: Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με κολοορθικό καρκίνο σταδίου III

MSI: Microsatellite instability, MSS: Microsatellite stable, FOLFOX: 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, CAPOX: Capecitabine, Oxaliplatin

(Ανατύπωση από: Argilés G et. al, Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020)

- Στάδιο IV

Στους ασθενείς με μεταστατική νόσο, μπορούν να χορηγηθούν είτε FOLFOX είτε CAPEOX είτε FOLFIRI (5-FU/Leucovorin/Irinotecan), συνδυασμός ο οποίος σχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση και επιβίωση σε σχέση με τα άλλα δύο σχήματα.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα (bevacizumab) ή παράγοντες έναντι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF-Vascular Endothelial Growth Factor) και έναντι του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor) σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου. Όσον αφορά για τα αντισώματα έναντι του EGFR ενδείκνυται η χορήγησή τους σε ασθενείς χωρίς μεταλλάξεις των NRAS και KRAS [17].

Καρκίνος του ορθού

Η νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία/χημειοθεραπεία είναι η συνήθης τακτική στους ασθενείς με καρκίνο του μέσου και κατώτερου ορθού στους οποίους η νόσος είναι τοπικά προχωρημένη και σε αυτούς στους οποίους υπάρχει επαπειλούμενο κυκλωτές όριο εκτομής, προκειμένου να υποσταδιοποιηθεί η νόσος και να επιτευχθεί ολική εκτομή του όγκου (R0 εκτομή). Δεν έχει όφελος και δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με καρκίνο του άνω ορθού οι οποίοι θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως οι ασθενείς με καρκίνο του κόλου.

Η νεοεπικουρική θεραπεία για το ορθό διακρίνεται σε δύο σχήματα: βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας και μακρύ σχήμα ακτινο-χημειοθεραπείας. Η χειρουργική εκτομή θα πρέπει να ακολουθεί την χορήγηση της ακτινοθεραπείας μετά από 0-3 ημέρες από το πέρας του βραχέος σχήματος για τους ασθενείς ≥ 75 ετών και 7 ημέρες για τους νεότερους ασθενείς, ενώ για το μακρύ σχήμα, μετά από 7-11 εβδομάδες.

Σε επιλεγμένους ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν προεγχειρητικά ακτινο-χημειοθεραπεία, αυτή μπορεί να χορηγηθεί μετεγχειρητικά. Οι ασθενείς με CRM < 1 χιλιοστό, με νόσο T4b, με θετικούς λεμφαδένες ή νεοπλασματικές εναποθέσεις (Tumor deposits) καθώς και ασθενείς με εκτεταμένο EMVI, θα πρέπει να λαμβάνουν επικουρική ακτινο-χημειοθεραπεία.

Η χορήγηση μίας φθοροπυριμιδίνης σε συνδυασμό με οξαλιπλατινή μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με νόσο σταδίου III ή υψηλού κινδύνου σταδίου II μετεγχειρητικά, χωρίς ωστόσο να έχει τα ίδια αποτελέσματα με τον καρκίνο του κόλου και θα πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψιν τα οφέλη από την χορήγησή και την τοξικότητα αυτής [16].

2.8. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Η παρακολούθηση των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο μετά την θεραπευτική χειρουργική εκτομή είναι ιδιαίτερης σημασίας για την βελτίωση της επιβίωσης αυτών των ασθενών. Σκοπός της παρακολούθησης είναι η ανίχνευση υποτροπής σε πρώιμα στάδια, όπου η παρέμβαση μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη αντιμετώπιση και θεραπεία αυτών των περιπτώσεων. Στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες υπάρχουν ορισμένες διαφορές όσον αφορά τα μεσοδιαστήματα στα οποία θα πρέπει να επανεξετάζονται οι ασθενείς, και το χρονικό διάστημα που θα πρέπει να διαρκεί η παρακολούθηση, ωστόσο συμφωνία υπάρχει στις διαγνωστικές εξετάσεις στις οποίες θα πρέπει αυτοί να υποβάλλονται. Τόσο η Αμερικανική ένωση ογκολόγων (ASCO- American Society of Clinical Oncology) όσο και η Ευρωπαϊκή (ESMO- European Society of Medical Oncology) καθώς και το δίκτυο NCCN (National Comprehensive Cancer Network) , συστήνουν ιστορικό και φυσική εξέταση καθώς και μέτρηση του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) ανά 3-6 μήνες, αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας και οπισθοπεριτοναίου ανά 6 μήνες- 1 έτος καθώς και διενέργεια κολονοσκόπησης, 1-3 έτη μετεγχειρητικά. Η διάρκεια της παρακολούθησης συστήνεται να είναι από 3-5 έτη ανάλογα με τον κάθε οργανισμό, καθώς οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν στα πρώτα 3 έτη μετά το χειρουργείο [28].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΓΗΡΑΤΟΣ

3.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, τα τελευταία χρόνια, αντιμετωπίζονται από ξεχωριστές ειδικότητες της ιατρικής όπως η γηριατρική και η γηριατρική ογκολογία, λόγω των ιδιαιτεροτήτων του συγκεκριμένου πληθυσμού. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατατάσσει ως ηλικιωμένα τα άτομα άνω των 65 ετών. Ωστόσο, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν φαίνεται να υπάρχει συμφωνία ως προς το ποιοι ασθενείς θεωρούνται ηλικιωμένοι. Η χρονολογική ηλικία δεν φαίνεται να αρκεί για να περιγράψει τους ηλικιωμένους ασθενείς καθώς υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των ατόμων άνω των 65 ετών, με μεγάλες διαφορές όσον αφορά γενετικούς παράγοντες, τον τρόπο ζωής και την συνολική κατάσταση της υγείας τους. Έχει προταθεί στο παρελθόν ακόμα και η κατάταξη των ασθενών σε ηλικιωμένους ή μη, ανάλογα με το όριο συνταξιοδότησης της κάθε χώρας. Ως υπερήλικες συνήθως θεωρούνται οι ασθενείς άνω των 80 ετών [29,30].

Στην βιβλιογραφία περιγράφονται επίσης αρκετοί ορισμοί για την έννοια της γήρανσης. Με μία ευρεία έννοια του όρου, αναφερόμαστε «στις αλλαγές εκείνες οι οποίες συμβαίνουν κατά την διάρκεια της ζωής ενός οργανισμού» [30]. Σε έναν άλλο ορισμό, το γήρας νοείται ως «μία προοδευτική έκπτωση της λειτουργικότητας πολλαπλών συστημάτων» [14]. Η διαδικασία της γήρανσης είναι ένα πολύπλοκο και όχι πλήρως κατανοητό φαινόμενο το οποίο σχετίζεται στον άνθρωπο με απώλεια πολλαπλών φυσιολογικών λειτουργιών, όπως αλλαγές στην καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία, την βάρδια, την όραση καθώς και την νόηση. Η συγκεκριμένη διεργασία εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ του κάθε ατόμου και δεν αντικατοπτρίζεται από την βιολογική ηλικία [14,29].

3.2. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Τα γηριατρικά σύνδρομα αφορούν πολυπαραγοντικές καταστάσεις οι οποίες είναι συχνές στους ηλικιωμένους. Στους γηριατρικούς ασθενείς με καρκίνο είναι συχνή η εμφάνιση αυτών των συνδρόμων και ενδέχεται να οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος, με τον κίνδυνο της υποθεραπείας. Επίσης, ο καρκίνος φαίνεται να επιβαρύνει ακόμη περισσότερο τους συγκεκριμένους ασθενείς, οδηγώντας σε άμβλυνση των υπάρχοντων προβλημάτων υγείας τους. Συχνότερα γηριατρικά σύνδρομα αποτελούν οι πτώσεις, το ντελίριο (το οποίο ορίζεται ως η ξαφνική αλλαγή στην προσοχή, στο επίπεδο συνείδησης και/ή την συμπεριφορά του ασθενούς), η κατάθλιψη και η υποθρεψία. Η σημασία αυτών των συνδρόμων έγκειται στο ότι η εμφάνισή τους σχετίζεται με αυξημένο χρόνο νοσηλείας, αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα καθώς και αυξημένο κόστος νοσηλείας [29,31].

Η πολυνοσηρότητα (multimorbidity) και επακολούθως η πολυφαρμακία είναι καταστάσεις οι οποίες εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στους γηριατρικούς ασθενείς. Περίπου 80% των ασθενών άνω των 75 ετών πάσχει από τουλάχιστον 2 χρόνια νοσήματα. Ως πολυφαρμακία θεωρείται η λήψη περισσότερων από 5 φαρμακευτικά σκευάσματα. Ευρωπαϊκά δεδομένα για την γήρανση του SHARE (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe) δείχνουν ότι η πολυφαρμακία αφορά σχεδόν τους μισούς ασθενείς άνω των 85 ετών (47%) και σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση ντελίριου. [31,32]. Και οι δύο αυτές καταστάσεις σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα, ανάγκη νοσηλείας και θνητότητα [31].

3.3. ΕΥΑΛΩΤΟΤΗΤΑ

Ξεχωριστή θέση όσον αφορά τα γηριατρικά σύνδρομα, κατέχει η ευαλωτότητα (frailty). Πρόκειται για ένα σύνδρομο με πολλαπλά αίτια και προδιαθεσικούς παράγοντες. Σχετίζεται με μειωμένη λειτουργικότητα του ηλικιωμένου ατόμου, μειωμένη ισχύ και αντοχή, δυσχέρεια εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων και ως συνέπεια, εξάρτηση από άλλα άτομα και αυξημένη ευπάθεια σε διάφορες καταστάσεις, έως και τον θάνατο. Είναι ένα σύνδρομο το οποίο δυνητικά μπορεί να προληφθεί με κατάλληλες ενέργειες, όπως είναι η μείωση της πολυφαρμακίας, διατροφικές παρεμβάσεις και άσκηση [33,34].

Η ευαλωτότητα, έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς καθιστά το άτομο ιδιαίτερα επιρρεπές σε στρεσογόνα γεγονότα σε σχέση με άτομα που δεν είναι ευάλωτα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στους χειρουργικούς ασθενείς, των οποίων η ευαλωτότητα σχετίζεται με περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές, περισσότερες ημέρες νοσηλείας, αυξημένη θνητότητα και μεγαλύτερη πιθανότητα εξάρτησης από άλλα άτομα μετά το πέρας της νοσηλείας τους [34].

3.4. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Τα τελευταία έτη, έχει παρατηρηθεί μία αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων χειρουργικών ασθενών, γεγονός που γεννά προκλήσεις για την σωστή αντιμετώπισή τους. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 2015, 1 στους 5 ασθενείς άνω των 75 ετών υπεβλήθη σε χειρουργική επέμβαση, αριθμός διπλάσιος από τους ασθενείς 15-59 ετών. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με χειρότερη έκβαση μετά από χειρουργικές επεμβάσεις σε σχέση με νεότερους ασθενείς [35].

Οι ασθενείς άνω των 80 ετών εμφανίζουν συχνότερα μετεγχειρητικές επιπλοκές σε σχέση με νεότερους ασθενείς. Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, η εμφάνιση αναστομωτικής διαφυγής, καρδιαγγειακών επιπλοκών και επιπλοκών από το αναπνευστικό αυξάνονται με την ηλικία. Επίσης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν συχνά διαταραχές της νοητικής τους λειτουργίας (ντελίριο). Η αυξημένη εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών στους υπερήλικες εγείρει ζητήματα όσον αφορά την σωστή προεγχειρητική αξιολόγηση και προετοιμασία τους, για την αποφυγή αυτών των επιπλοκών [14,36].

Η προεγχειρητική διαχείριση των ηλικιωμένων ασθενών θα πρέπει να βασίζεται στην βελτίωση της διατροφικής κατάστασής τους, στην σωστή αντιμετώπιση καρδιαγγειακών συνοδών νοσημάτων και στην όσο το δυνατόν μείωση της πολυφαρμακίας.

Η παρουσία απόφραξης ή/και διάτρησης στου ηλικιωμένους ασθενείς σχετίζεται με αύξηση της περιεγχειρητικής θνητότητας [14].

Στους ηλικιωμένους, η κλινική εικόνα πολλών χειρουργικών παθήσεων μπορεί να είναι ηπιότερη και διαφορετική σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό με αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωση άρα, ιδιαίτερα όταν αναφερόμαστε στον καρκίνο, περισσότερο προχωρημένη νόσο κατά την στιγμή της διάγνωσης [6]. Η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με κακή διαχείριση του στρες, ιδίως σε ασθενείς με καρκίνο και ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία [31]. Επίσης, τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι καλύτερα για τους ηλικιωμένους ασθενείς σε εκλεκτικά έναντι των εκτάκτων χειρουργεία, ωστόσο, ακόμα και σε έκτακτα, τα αποτελέσματα είναι καλύτερα από ότι αν η αντιμετώπιση είναι συντηρητική.

Η βιβλιογραφία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι καμία χρονολογική ηλικία δεν πρέπει να αποτελεί αντένδειξη για χειρουργείο [1,6].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΗΛΙΚΕΣ

Ενώ καταγράφεται αύξηση των περιστατικών κολοορθικού καρκίνου στους ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς και αύξηση του πληθυσμού των ηλικιωμένων άνω των 80 ετών, ο προσυμπτωματικός έλεγχος δεν συμπεριλαμβάνει συνήθως τους ασθενείς άνω των 75 ετών [14]. Η συσχέτιση της αυξημένης εμφάνισης καρκίνου με την πάροδο της ηλικίας, σχετίζεται με την συσσώρευση μεταλλάξεων του DNA καθώς και με περιβαλλοντικούς παράγοντες [3,8].

4.1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η εντόπιση του κολοορθικού καρκίνου εμφανίζει διαφορές ανάλογα με την ηλικία. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα όγκους του εγγύς κόλου (εγγύτερα της σπληνικής καμπής), σε ποσοστό που αγγίζει το 50 %. Η εντόπιση αυτή είναι πιο συχνή στις ηλικιωμένες γυναίκες από ότι στους άνδρες και σχετίζεται με πτωχότερη πρόγνωση.

Όσον αφορά τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των καρκίνων του παχέος εντέρου και του ορθού, η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με πιο συχνή εμφάνιση αδενοκαρκινωμάτων πτωχής διαφοροποίησης, καθώς και με αυξημένη παραγωγή βλέννης. Το στάδιο της νόσου είναι πιο προχωρημένο στους ηλικιωμένους, όπως είναι και το μέγεθος των όγκων λόγω πιθανά της καθυστέρησης στην διάγνωση και αντιμετώπιση [37]. Σύγχρονους όγκους εμφανίζουν συχνότερα οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς [3].

Η μεταστατική νόσος δεν είναι τόσο συχνή στους ηλικιωμένους όσο στους νεότερους. Σύμφωνα με την βάση δεδομένων SEER, για την περίοδο 2011-2020, θετικούς λεμφαδένες εμφάνισε το 35% των ασθενών άνω των 75 ετών και απομακρυσμένες μεταστάσεις το 18,8% [11].

Μεταβολές στην μεθυλίωση γονιδίων επισυμβαίνουν κατά την διαδικασία της γήρανσης. Η μεθυλίωση του γονιδίου hMLH1 ανευρίσκεται συχνά στους ηλικιωμένους ασθενείς. Σε ποσοστό έως 36% οι ασθενείς άνω των 65 ετών έχουν όγκους με μικροδορυφορική αστάθεια (MSI high- MMR deficient) [3].

4.2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΗΛΙΚΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ

Στους ηλικιωμένους ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο, υπάρχει ο κίνδυνος της υποθεραπείας με επακόλουθο χειρότερα ογκολογικά αποτελέσματα. Όσον αφορά την χειρουργική εκτομή των καρκίνων του παχέος εντέρου και του ορθού, η θνητότητα είναι αυξημένη στους ασθενείς άνω των 80 ετών, η οποία φτάνει έως το 15,6%. Η θνητότητα φαίνεται να αυξάνεται στους ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι έχουν πολλαπλές συννοσηρότητες [38].

Η εξέλιξη της ιατρικής και άλλων επιστημονικών κλάδων έχει οδηγήσει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Ο όρος υπερήλικες χρησιμοποιείται για να περιγράψει τους ηλικιωμένους άνω των 80 ετών. Τα άτομα σε αυτή την ηλικία απευθύνονται συχνότερα στις δομές υγείας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Το κόστος για την υγεία από την αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων ασθενών είναι ένα θέμα που πρέπει να προβληματίσει τους επιστήμονες υγείας, οι οποίοι θα κληθούν να τους αντιμετωπίσουν όλο και συχνότερα τις επόμενες δεκαετίες [14].

Λόγω της συννοσηρότητας και της γενικότερης φυσικής κατάστασης των ηλικιωμένων ασθενών, οι υπερήλικες σπάνια συμπεριλαμβάνονται σε κλινικές μελέτες και δεν έχουν καθοριστεί κατευθυντήριες οδηγίες για την σωστή διαχείριση των υπερηλικών με καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού [14,39].

Οι ηλικιωμένοι με κολοορθικό καρκίνο αντιμετωπίζονται συχνά χειρουργικά για την εκτομή των όγκων τους, ωστόσο δεν λαμβάνουν πάντα επικουρική χημειοθεραπεία, λόγω μη καθορισμένων πρωτοκόλλων για τους ασθενείς αυτού. Δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο δείχνουν ότι μικρότερο ποσοστό ασθενών ηλικίας άνω των 85 ετών λαμβάνει προεγχειρητική ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο του ορθού και έτσι οδηγούνται λιγότερο συχνά σε πλήρη εκτομή των όγκων τους [38,40].

Σύμφωνα με την ESMO, η ηλικία και μόνο των ασθενών δεν θα πρέπει να αποτελεί κριτήριο για την χορήγηση ή μη χημειοθεραπείας. Θα πρέπει να αξιολογούνται και άλλα στοιχεία, όπως είναι το προσδόκιμο επιβίωσης και η συννοσηρότητα [15].

Η Διεθνής Ένωση Γηριατρικής Ογκολογίας (SIOG- international society of geriatric oncology) δημοσίευσε το 2013 συστάσεις για την αντιμετώπιση του κολοορθικού καρκίνου σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψιν τις ιδιαιτερότητες αυτού του πληθυσμού. Συστήνει την αξιολόγηση της φυσικής και ψυχολογικής κατάστασης όλων των ασθενών >65 ετών προεγχειρητικά [40]. Η γηριατρική

αξιολόγηση φαίνεται από μελέτες να επηρεάζει την θεραπευτική επιλογή σε ποσοστό 40-50 % των περιπτώσεων, με αλλαγές που αφορούν κυρίως τα χορηγούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Μέσω της αξιολόγησης του γηριατρικού πληθυσμού, η θεραπεία μπορεί να προσαρμοστεί για τον κάθε ηλικιωμένο ασθενή, ώστε να είναι περισσότερο ασφαλής και αποδοτική [14].

Οι ηλικιωμένοι είναι περισσότερο επιρρεπείς από τους νεότερους ασθενείς στην εμφάνιση τοξικότητας από την χημειοθεραπεία. Σε μία ανάλυση δεδομένων, φάνηκε ότι στους ασθενείς άνω των 70 ετών εμφανίστηκε συχνότερα ουδετεροπενία (49% έναντι 43%), θρομβοκυτταροπενία (5% έναντι 2%) καθώς και ναυτία και αδυναμία μετά την χορήγηση χημειοθεραπείας, σε σχέση με νεότερους ασθενείς. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα τα οποία να υποστηρίζουν την υπεροχή κάποιου συγκεκριμένου θεραπευτικού σχήματος στους ηλικιωμένους [41].

Σε σχέση με νεότερους ασθενείς, οι ηλικιωμένοι οι οποίοι λαμβάνουν επικουρική χημειοθεραπεία είναι περισσότερο πιθανό να μην ολοκληρώσουν την θεραπεία τους [39]. Οι Neugut et al, αναλύοντας δεδομένα του SEER για ασθενείς άνω των 65 ετών με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου III, κατέληξαν ότι σε ασθενείς στους οποίους διακόπτεται πρόωρα η χημειοθεραπεία, η θνητότητα είναι μεγαλύτερη. Μεταξύ 1.772 ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φθοριουρακίλη κατά τα έτη 1995-1999, σε 30% των ασθενών οι οποίοι ξεκίνησαν χημειοθεραπευτικό σχήμα, η θεραπεία διακόπηκε πρόωρα. Αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν σχεδόν 50 % μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με όσους έλαβαν χημειοθεραπεία για διάστημα 5-7 μηνών [41,42].

Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του ορθού, η πρόσθια εκτομή διενεργείται λιγότερο συχνά στους ηλικιωμένους, ενώ η ορθοσιγμοειδεκτομή κατά Hartmann, είναι συχνότερη στους ηλικιωμένους. Επιπλέον, στους υπερήλικες ασθενείς, τα προγράμματα επιτήρησης “watch and wait” φαίνεται ότι σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης ένα έτος μετά την θεραπεία [14].

Οι «ευάλωτοι» (frail) ασθενείς δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για να λάβουν επικουρική θεραπεία. Οι «μη-ευάλωτοι» (non-frail) ,ωστόσο, ασθενείς δεν πρέπει να αποκλείονται από χημειοθεραπευτικά προγράμματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις θα πρέπει να γίνεται καταλληλότερη επιλογή, λιγότερο τοξικών σχημάτων ανάλογα με τα εκάστοτε χαρακτηριστικά του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψιν το προσδόκιμο επιβίωσης και την πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας σε κάθε ασθενή [15].

Σε ασθενείς ωστόσο οι οποίοι δεν μπορούν λόγω της κατάστασης της υγείας του να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή ή/και να λάβουν χημειοθεραπεία, θα πρέπει να εξετάζονται συντηρητικές μέθοδοι για την συμπτωματική αντιμετώπισή τους [14].

Φαίνεται από τα παραπάνω ότι στους υπερήλικες ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά την κατάσταση της υγείας τους, είναι απαραίτητη η εξατομίκευση, η οποία μπορεί να επιτευχθεί μέσω ενός ογκολογικού συμβουλίου (MDT- multidisciplinary team) [40].

4.3. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Η θνητότητα από κολοροθικό καρκίνο αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία, ιδίως στις περιπτώσεις των εκτάκτων χειρουργείων. Σε ορισμένες μελέτες φαίνεται μια αύξηση του κινδύνου θανάτου κυρίως κατά τις πρώτες 90 ημέρες μετεγχειρητικά, έως 25 φορές περισσότερο για τους υπερήλικες ασθενείς σε σχέση με ασθενείς μικρότερης ηλικίας. Ωστόσο, στις περιπτώσεις των ασθενών οι οποίοι επιβιώνουν μετά τις 90 ημέρες, τα ποσοστά μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών δεν εμφανίζουν ιδιαίτερες διαφορές [4,14].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μία αναδρομική μελέτη με προοπτικό τμήμα. Σκοπός της μελέτης ήταν η ανάδειξη διαφορών ως προς το στάδιο της νόσου και την θεραπεία που έλαβαν οι ασθενείς άνω και κάτω των 80 ετών. Επίσης, με την μελέτη αυτή θα εξετάζονταν τυχόν διαφορές όσον αφορά τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ των 2 ομάδων, το ποσοστό των εκτάκτων χειρουργείων στην κάθε ομάδα καθώς και διαφορές στην νοσηρότητα και την θνητότητα.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν χειρουργικά στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας κατά την περίοδο από τον Ιανουάριο 2017 έως τον Δεκέμβριο 2022. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με την ηλικία τους. Στην ομάδα ελέγχου συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς 80 ετών και άνω και στην άλλη ομάδα οι ασθενείς κάτω των 80 ετών. Για την μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τους φακέλους των ασθενών της Χειρουργικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και από τους ογκολογικούς φακέλους της Ογκολογικής κλινικής, καθώς και από δεδομένα στις ηλεκτρονικές καρτέλες των ασθενών, από τις ιστοπαθολογικές εκθέσεις των ασθενών που υπήρχαν στο αρχείο της κλινικής καθώς και από τα πρακτικά χειρουργείου. Κατά το χρονικό αυτό διάστημα χειρουργήθηκαν 280 ασθενείς με κολοροθικό καρκίνο. Από αυτούς, 10 ασθενείς υπεβλήθησαν σε στομία λόγω τοπικά προχωρημένου όγκου. Επίσης, δεν βρέθηκαν οι ιστοπαθολογικές εκθέσεις 37 ασθενών, καθώς απευθύνθηκαν σε άλλες δομές μετεγχειρητικά. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν τελικά 233 ασθενείς. Σε αρχείο Excel του Microsoft Office 2010 καταγράφηκαν τα εξής δεδομένα για τον κάθε ασθενή: η ηλικία, το φύλο, τα συνοδά νοσήματα, το ASA score, η συμπτωματολογία, η εντόπιση του όγκου, η χορήγηση ή μη νεοεπικουρικής θεραπείας στις περιπτώσεις καρκίνου του ορθού, η τιμή της αιμοσφαιρίνης κατά την εισαγωγή, τα επείγοντα και τα προγραμματισμένα χειρουργεία, το είδος της χειρουργικής επέμβασης, η νοσηλεία σε ΜΕΘ, οι ημέρες νοσηλείας, η εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών, η ανάγκη επανεπέμβασης, τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των όγκων (στάδιο, διαφοροποίηση, αριθμός λεμφαδένων καθώς και ο λόγος των θετικών προς τους εξαιρεθέντες λεμφαδένες, MSI status,

μεταλλάξεις KRAS, NRAS, BRAF), η χορήγηση ή μη νεοεπικουρικής και επικουρικής θεραπείας, οι υποτροπές, καθώς και η θνητότητα και η επιβίωση. Η στατιστική ανάλυση όλων των δεδομένων διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα R 4.1.1 software (R Development Core Team 2021). Για τα ασυνεχή δεδομένα, η σύγκριση έγινε χρησιμοποιώντας χ^2 -τεστ, ενώ για τις μεταβλητές “αιμοσφαιρίνη κατά την εισαγωγή” χρησιμοποιήθηκε η παραμετρική δοκιμή T-Student και για τις μεταβλητές “ήμερες νοσηλείας” και “LNR” χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμή Mann–Whitney U test.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως φαίνεται στον πίνακα 1, από τους 233 ασθενείς οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, 73 (31,3% επί του συνόλου) ήταν 80 ετών και άνω, με μέση ηλικία 83,9 έτη (εύρος: 80-99, SD 3,8) και 160 (68,7% επί του συνόλου) κάτω των 80, με μέση ηλικία 66,9 έτη (εύρος: 28-79, SD 9,1). Όσον αφορά το φύλο, το ποσοστό των γυναικών ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα των υπερηλίκων (52% έναντι 37,9%), γεγονός το οποίο είναι στατιστικά σημαντικό.

Πίνακας 1. Φύλο και μέση ηλικία ασθενών με κολοορθικό καρκίνο άνω και κάτω των 80 ετών

	Σύνολο	≥ 80 ετών	< 80 ετών	P
N	233	73	160	
Άνδρες	136	35 (48%)	99 (62,1%)	<0,05
Γυναίκες	100	38 (52%)	61 (37,9%)	<0,05
Μέση ηλικία				
(έτη)	75,3	83,9 (80-99)	66,9 (28-79)	
-Άνδρες	74,9	83,4 (80-90)	66,9 (28-79)	
-Γυναίκες	75,7	84,4 (80-99)	66,8 (40-79)	

1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στον πίνακα 2 συγκεντρώνονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών και συγκεκριμένα, η ύπαρξη συνοδών νοσημάτων, το ASA score καθώς και η αιμοσφαιρίνη κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

1.1. ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

Κανένας από τους υπερηλίκους δεν είχε ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό έναντι 28 (17,5%) νεότερων ασθενών οι οποίοι δεν είχαν κανένα συνοδό νόσημα. 64 (87,7%) ασθενείς από την ομάδα των 80 ετών και άνω έναντι 106 (66,3%) από την ομάδα των νεότερων ασθενών είχαν 2 ή περισσότερα συνοδά

νοσήματα, διαφορά η οποία είναι στατιστικά σημαντική. Συχνότερα συνοδά νοσήματα ήταν η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η κοιλιακή μαρμαρυγή και η στεφανιαία νόσος.

1.2. ASA score

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Αναισθησιολόγων, οι ασθενείς κατατάσσονται σε κατηγορίες ανάλογα με την συνολική κατάσταση της υγείας τους. Μεγαλύτερο ποσοστό των νεότερων ασθενών είχε ASA score I (5,5% έναντι 21,9%, $p<0,05$) και μεγαλύτερο ποσοστό των υπερηλικών είχε ASA score III (54,8% έναντι 32,5%, $p<0,05$).

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης για τις 2 ομάδες ήταν 10,1 για τους υπερηλικες (εύρος 6,4-14,8, SD 1,86) για τους υπερηλικες και 10,7 για τους νεότερους ασθενείς (εύρος 3,2-16,8, SD 2,17) ($p=0,08$).

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ασθενών με κολοορθικό καρκίνο ανάλογα με την ηλικία

Χαρακτηριστικά	≥ 80 ετών	< 80 ετών	<i>P</i>
Συνοδά νοσήματα			
0	0	28 (17,5%)	
1	9 (12,3%)	26 (16,2%)	0,4
≥2	64 (88%)	106 (66,2%)	<0,05
	Σύνολο 73	Σύνολο 160	
ASA score			
I	4 (5,5%)	35 (21,9%)	<0,05
II	26 (35,6%)	70 (43,8%)	0,2
III	40 (54,8%)	52 (32,5%)	<0,05
IV	3 (4,1%)	3 (1,9%)	0,3
	Σύνολο 73	Σύνολο 160	
Αιμοσφαιρίνη κατά την εισαγωγή	10,1 (6,4-14,8)	10,7 (3,2-16,8)	0,08

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα τα οποία ανέφεραν οι ασθενείς φαίνονται στον πίνακα 3. Σε έναν ασθενή κάτω των 80 ετών, η διάγνωση έγινε στα πλαίσια εντεροδερματικού συριγγίου του δεξιού πλάγιου κοιλιακού τοιχώματος.

Συχνότερο σύμπτωμα στους ηλικιωμένους ασθενείς ήταν η αναιμία ενώ στους νεότερους, οι αιμορραγικές κενώσεις, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων. Τεινεσμό δεν ανέφερε κανένας ηλικιωμένος ασθενής.

Υπερδιπλάσιο ποσοστό υπερηλίκων ασθενών (10,9% έναντι 3,7%, $p < 0,05$) εμφάνισε οξεία κοιλία, γεγονός το οποίο είναι στατιστικά σημαντικό.

Πίνακας 3. Σημεία και συμπτώματα ασθενών με κολοορθικό καρκίνο ανάλογα με την ηλικία

Σημεία και συμπτώματα	≥ 80 ετών	< 80 ετών	P
Αναιμία	17 (23,3%)	35 (21,9%)	0,8
Αδυναμία-Καταβολή	4 (5,5%)	3 (1,9%)	0,1
Αιμορραγικές κενώσεις-αιμορραγία από το ορθό	11 (15%)	36 (22,5%)	0,2
Απόφραξη-Ειλεός	10 (13,7%)	22 (13,8%)	0,9
Απώλεια σωματικού βάρους	2 (2,7%)	12 (7,5%)	0,2
Εναλλαγές κενώσεων, διαρροϊκές κενώσεις, δυσκοιλιότητα	3 (4,1%)	19 (11,9%)	0,06
Εμπύρετο	1 (1,4%)	2 (1,2%)	0,9
Κοιλιακό άλγος	3 (4,1%)	10 (6,2%)	0,5
Μέλαινες	3 (4,1%)	1 (0,6%)	0,057
Οξεία κοιλία	8 (10,9%)	6 (3,7%)	<0,05
Τεινεσμός	-	5 (3,1%)	
Ψηλαφητή μάζα	-	1 (0,6%)	
Τυχαίος έλεγχος-screening	2 (2,7%)	8 (5%)	0,4
Άλλο	-	1 (0,6%)	
Δεν ανέφεραν συμπτώματα	9 (12,3%)	-	

3. ΕΝΤΟΠΙΣΗ

55 (75,3%) από τους υπερήλικες ασθενείς έναντι 117 (72,7%) εμφάνισαν καρκίνο του παχέος εντέρου ($p=0,7$) και 15 (20,6%) έναντι 36 (22,4%) καρκίνο του ορθού ($p=0,7$). Ο καρκίνος στο τυφλό ήταν συχνότερος στους ασθενείς 80 ετών και άνω ($p<0,05$).

Σύγχρονους όγκους εμφάνισαν 3 (4,1%) από τους ασθενείς της ομάδας 80 και άνω και 5 (3,1%) από τους νεότερους ασθενείς ($p=0,7$). Οι θέσεις των όγκων αυτών ήταν για τους υπερήλικες ασθενείς 1 στο τυφλό και το εγκάρσιο, 1 στο ανιόν και το ορθό και 1 στο ανιόν και το σιγμοειδές, ενώ οι νεότεροι ασθενείς είχαν 1 στην σπληνική καμπή και το ορθό, 1 στο τυφλό και το ορθό, 2 στο τυφλό και στο σιγμοειδές και 1 στην ηπατική καμπή και στο σιγμοειδές.

Στην ομάδα των ασθενών κάτω των 80 ετών, 1 (0,6%) εμφάνισε καρκίνο του παχέος εντέρου στα πλαίσια FAP και 1 (0,6%) στα πλαίσια ΕΚ.

Πίνακας 4. Εντόπιση κολοορθικού καρκίνου ανάλογα με την ηλικία

Εντόπιση	> 80 ετών	< 80 ετών	<i>P</i>
Τυφλό	19 (26%)	23 (14,4%)	< 0,05
Ανιόν	8 (11%)	14 (8,8%)	0,8
Εγκάρσιο	10 (13,7%)	26 (16,2%)	0,8
• Ηπατική καμπή	5 (6,9%)	8 (5%)	0,8
• Μεσότητα	4 (5,5%)	11 (6,9%)	0,9
• Σπληνική καμπή	1 (1,4%)	7 (4,4%)	0,4
Κατιόν	1 (1,4%)	10 (6,3%)	0,1
Σιγμοειδές	17 (23,3%)	44 (27,5%)	0,4
Ορθό	15 (20,5%)	36 (22,5%)	0,7
Σύγχρονοι όγκοι	3 (4,1%)	5 (3,1%)	0,7
Άλλοι	-	2 (1,2%)	
Σύνολο	73	160	

Πίνακας 5. Εντόπιση κολοορθικού καρκίνου ανάλογα με την ηλικία και το φύλο

Εντόπιση	A ≥ 80	Γ ≥ 80	<i>P</i>	A < 80	Γ < 80	<i>P</i>
	ετών	ετών		ετών	ετών	

Τυφλό	6 (17,1%)	13 (34,2%)	0,1	12 (12,1%)	11 (18%)	0,3
Ανιόν	3 (8,6%)	5 (13,2%)	0,5	9 (9%)	5 (8,2%)	0,8
Εγκάρσιο	5 (14,3%)	5 (13,2%)	0,8	20 (20,2%)	6 (9,8%)	0,08
• Ηπατική καμπή	3 (8,6%)	2 (5,3%)	0,6	5 (5,1%)	3 (4,9%)	0,9
• Μεσότητα	1 (2,8%)	3 (7,9%)	0,3	9 (9%)	2 (3,3%)	0,1
• Σπληνική καμπή	1 (2,8%)	-		6 (6,1%)	1 (1,7%)	0,2
Κατιόν	-	1 (2,6%)		5 (5,1%)	5 (8,2%)	0,4
Σιγμοειδές	8 (22,9)	9 (23,7%)	0,9	26 (26,3%)	18 (29,5%)	0,6
Ορθό	11 (31,4%)	4 (10,5%)	<0,05	22 (22,2%)	14 (23%)	0,9
Σύγχρονοι όγκοι	2 (5,7%)	1 (2,6%)	0,5	4 (4%)	1 (1,7%)	0,4
Άλλοι	-	-		1 (1%)	1 (1,7%)	0,7
Σύνολο	35	38		99	61	

A: άνδρες, Γ: γυναίκες

4. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

- ΕΚΤΑΚΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΑΚΤΙΚΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΑ

Σε επείγον χειρουργείο υπεβλήθησαν 22 (30,1%) ασθενείς από την ομάδα των υπερηλικών και 34 (21,2%) από την ομάδα των νεότερων ασθενών (p=0,1).

Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των όγκων αυτών των ασθενών.

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των όγκων και έκβαση ασθενών με κολοορθικό καρκίνο, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επείγον χειρουργείο ανάλογα με την ηλικία

Χαρακτηριστικά	≥ 80 ετών	< 80 ετών	P
Εντόπιση			
• Δεξιό κόλον	12/22 (54,5%)	9/34 (26,5%)	<0,05
• Αριστερό κόλον	10/22 (45,5%)	24/34 (70,5%)	0,06

• Σύγχρονοι όγκοι	-	1/34 (2,9%)	
Στάδιο			
• 0	1/22 (4,5%)	-	
• I	1/22 (4,5%)	-	
• II	9/22 (40,9%)	11/34 (32,3%)	0,5
• III	11/22 (50%)	14/34 (41,2%)	0,5
• IV	-	9/34 (26,5%)	
Λεμφαγγειακή διήθηση	12/22 (54,5%)	17/34 (50%)	0,7
Μετεγχειρητικές επιπλοκές	12/22 (54,5%)	13/34 (38,2%)	0,2
Θνητότητα στις 90 ημέρες	7/22 (31,8%)	6/34 (17,7%)	0,2
Συνολική επιβίωση	12/22 (54,5%)	22/34 (64,7%)	0,4
Σύνολο	22	34	0,1

ΕΙΔΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

Το είδος της χειρουργικής επέμβασης φαίνεται στον πίνακα 6.

1 ασθενής άνω των 80 ετών υπεβλήθη ταυτόχρονα σε χαμηλή πρόσθια εκτομή κατά Hartmann και δεξιά κολεκτομή λόγω σύγχρονων όγκων.

3 από τους ασθενείς κάτω των 80 ετών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε εκτεταμένη δεξιά κολεκτομή, υπεβλήθησαν ταυτόχρονα σε υφολική γαστρεκτομή.

Πίνακας 6. Είδος χειρουργικής επέμβασης στο οποίο υποβλήθηκαν ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο, ανάλογα με την ηλικία

Είδος χειρουργικής επέμβασης	≥ 80 ετών	< 80 ετών	P
Δεξιά κολεκτομή	31 (42,5%)	42 (26,3%)	<0,05
Δεξιά εκτεταμένη κολεκτομή	5 (6,8%)	13 (8,1%)	0,7
Εγκαρσιεκτομή	2 (2,7%)	5 (3,1%)	0,9
Αριστερή κολεκτομή	1 (1,4%)	11 (6,9%)	0,08
Σιγμοειδεκτομή	8 (11%)	21 (13,1%)	0,6
Ορθοσιγμοειδεκτομή	6 (8,2%)	8 (5%)	0,3
Πρόσθια εκτομή	1 (1,4%)	1 (0,6%)	0,6
Χαμηλή πρόσθια εκτομή	11 (15%)	20 (12,5%)	0,6
Κοιλιοπερινεϊκή εκτομή	1 (1,4%)	10 (6,2%)	0,1
Hartmann	6 (8,2%)	21 (13,1%)	0,3
Ολική κολεκτομή	-	2 (1,3%)	
Υφολική κολεκτομή	-	3 (1,9%)	
Συνδυασμός	1 (1,4%)	3 (1,9%)	0,8
Σύνολο	73	160	

5. ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΕ ΜΕΘ

16 (21,9%) ασθενείς από την ομάδα ελέγχου νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ μετεγχειρητικά έναντι 14 (8,8%) από την άλλη ομάδα ($p<0,05$). Από αυτούς, 4 (5,5%) ασθενείς άνω των 80 νοσηλευτήκαν για 1 24ωρο και 3 (4,1%) ασθενείς απεβίωσαν στην ΜΕΘ ενώ από τους ασθενείς κάτω των 80 ετών, 5 (3,1%) νοσηλεύτηκαν για 1 24ωρο στην ΜΕΘ και 3 (1,9%) απεβίωσαν.

6. ΗΜΕΡΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Ο μέσος χρόνος νοσηλείας για τους υπερήλικες ασθενείς ήταν 11,3 ημέρες (εύρος: 1-60, SD 7,3) ενώ για τους νεότερους ασθενείς ήταν 10,6 (εύρος: 4-50, SD 6,8) ($p=0,056$).

7. ΕΠΑΝΕΠΕΜΒΑΣΗ

Στην ομάδα ελέγχου, 3 (4,1%) ασθενείς υπεβλήθησαν σε επανεπέμβαση έναντι 8 (5%) από τους νεότερους ασθενείς ($p=0,7$). Από τους υπερήλικες, 1 ασθενής υπεβλήθη σε ανακατασκευή αναστόμωσης λόγω διαφυγής, 1 χρειάστηκε να χειρουργηθεί λόγω ειλεού και 1 υπεβλήθη σε ανακατασκευή στομίας. Από τους νεότερους, 5 υποβλήθηκαν σε συμφυσιόλυση, 1 σε επανεπέμβαση λόγω αναστομωτικής διαφυγής και 1 σε ανακατασκευή στομίας, ενώ 1 ασθενής σε σύγκλιση κοιλιακού τοιχώματος λόγω εκσπλάγχνωσης.

8. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

22 (30,1%) ασθενείς 80 ετών και άνω και 33 (20,6%) ασθενείς κάτω των 80 ετών εμφάνισαν επιπλοκές κατά την νοσηλεία τους ($p=0,1$).

Οι απλές διαπυήσεις τραύματος αντιμετωπίστηκαν με διάνοιξη παρά την κλίνη του ασθενούς. Σε έναν ασθενή κάτω των 80 ετών παρουσιάστηκε μικρή διαφυγή από την αναστόμωση η οποία αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. 2 υπερήλικες και 1 νεότερος ασθενής έλαβαν αντιβιοτική αγωγή λόγω διαπύησης του τραύματός τους και απομόνωσης *Acinetobacter baumannii* και *Enterococcus faecalis* και 1 ασθενής κάτω των 80 ετών έλαβε αντιβιοτική αγωγή λόγω ουρολοίμωξης. 1 ασθενής άνω των 80 ετών χρειάστηκε να νοσηλευτεί στην ΜΕΘ λόγω δυσχέρειας στην αποσωλήνωσή της, στην οποία τελικά τέθηκε τραχειοστομία.

Πίνακας . Επιπλοκές μετά από χειρουργική εκτομή κολοορθικού καρκίνου σε ασθενείς άνω και κάτω των 80 ετών

Μετεγχειρητικές επιπλοκές	≥ 80 ετών	< 80 ετών	P
Clavien-Dindo I	8 (11%)	15 (9,4%)	0,7
• Διαπύηση τραύματος	6 (8,2%)	12 (7,5%)	0,8
• Επίσχεση ούρων-δυσουρικά ενοχλήματα	2 (2,7%)	1 (0,6%)	0,1
• Διαρροϊκές κενώσεις	-	1	
• Μικρή διαφυγή από αναστόμωση (συντηρητική αντιμετώπιση)	-	1	
Clavien-Dindo II	4 (5,5%)	7 (4,4%)	0,7
• Μετάγγιση	1 (1,4%)	2 (1,2%)	0,9

• Αντιβιοτική αγωγή λόγω ΛΧΠ	2 (2,7%)	1 (0,6%)	0,1
• Ουρολοίμωξη	-	1 (0,6%)	
• Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα	-	2 (1,2%)	
• Πνευμονικό οίδημα	1 (1,4%)	-	
• Παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή	-	1 (0,6%)	
Clavien-Dindo III	0	5 (3,1%)	
• Ανακατασκευή στομίας (νέκρωση)	-	3 (1,9%)	
• Συμφυσιόλυση	-	2 (1,2%)	
Clavien-Dindo IV	3 (4,1%)	0	
• Οξεία Νεφρική Βλάβη	1 (1,4%)	-	
• Ανακοπή και μεταφορά στην ΜΕΘ	1 (1,4%)	-	
• Τραχειοστομία	1 (1,4%)	-	
Clavien-Dindo V	7 (9,6%)	6 (3,8%)	0,07
• Θάνατος κατά την νοσηλεία	7 (9,6%)	6 (3,8%)	0,07
Σύνολο	22 (30,1%)	33 (20,6%)	0,1

9. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

• ΣΤΑΔΙΟ

2 (2,7%) υπερήλικες και 2 (1,2%) νεότεροι ασθενείς είχανε καρκινώματα in situ (στάδιο 0).

Περισσότεροι υπερήλικες ασθενείς είχανε νόσο σταδίου III σε σχέση με τους νεότερους (45,2% έναντι 31,2%) ($p < 0,05$).

Μεταστατική νόσο εμφάνισαν 3 (4,1%) ασθενείς 80 ετών και άνω και 24 (15%) ασθενείς κάτω των 80 ($p < 0,05$).

2 ασθενείς με καρκίνο του ορθού, στην ομάδα των νέων, εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση στο χειρουργικό παρασκεύασμα μετά από νεοεπικουρική θεραπεία.

Πίνακας . Στάδιο ασθενών άνω και κάτω των 80 ετών με κολοορθικό καρκίνο

ΣΤΑΔΙΟ	≥ 80 ετών	< 80 ετών	<i>P</i>
--------	-----------	-----------	----------

0	2 (2,7%)	2 (1,2%)	0,2
I	12 (16,4%)	19 (11,9%)	0,3
II	23 (31,5%)	65 (40,6%)	0,2
• IIA	23 (31,5%)	53 (33,1%)	0,8
• IIB	0	7 (4,4%)	
• IIC	0	5 (3,1%)	
III	33 (45,2%)	50 (31,2%)	<0,05
• IIIA	2 (2,7%)	3 (1,9%)	0,7
• IIIB	25 (34,2%)	33 (20,6%)	<0,05
• IIIC	6 (8,2%)	14 (8,8%)	0,9
IV	3 (4,1%)	24 (15%)	<0,05
• IVA	3 (4,1%)	16 (10%)	0,1
• IVB	0	5 (3,1%)	
• IVC	0	3 (1,9%)	
Σύνολο	73	160	

- ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

Καλής διαφοροποίησης όγκους είχαν 3 (4,1%) ασθενείς άνω των 80 και 6 (3,8%) ασθενείς κάτω των 80 ετών ($p=0,9$). Μέσης διαφοροποίησης 44 (60,3%) έναντι 110 (68,8%) ασθενών ($p=0,2$) ενώ χαμηλής διαφοροποίησης, 23 (31,5%) και 43 (26,9%) ασθενείς αντίστοιχα ($p=0,5$). Για 4 ασθενείς, 3 από την ομάδα των υπερηλικών και 1 από την ομάδα των νεότερων ασθενών, δεν είναι γνωστή η διαφοροποίηση.

- LYMPH-NODE RATIO

Ο μέσος αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων υπολογίστηκε σε 14,5 (εύρος 4-30) στους υπερηλικές και 16,9 (1-54) στους νεότερους ασθενείς. Σε 24 (32,9%) ασθενείς 80 ετών και άνω και σε 52 (31,2%) κάτω των 80 εξαιρέθηκαν λιγότεροι από 12 λεμφαδένες ($p=0,9$).

Ο μέσος όρος του λόγου των θετικών λεμφαδένων προς το σύνολο των εξαιρεθέντων λεμφαδένων (Lymph Node Ratio- LNR) υπολογίστηκε ως 0,26 και 0,27 στην κάθε ομάδα ($p=0,2$). 7 υπερηλικές και

18 νεότεροι ασθενείς είχαν λόγο $\leq 0,1$ ($p=0,7$), 12 και 15 αντίστοιχα των ασθενών είχαν 0,11-0,2 ($p=0,1$), 4 και 7 είχαν 0,21-0,3 ($p=0,7$), 2 έναντι 4 είχαν 0,31-0,4 ($p=0,9$), και 8 έναντι 12 $>0,4$ ($p=0,4$).

Θετικά όρια εκτομής βρέθηκαν σε 1 (1,4%) ασθενή άνω και 1 (0,6%) κάτω των 80 ετών.

- ΛΟΙΠΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ

Η πλειοψηφία των όγκων ήταν αδενοκαρκινώματα. 4 (2,5%) ασθενείς κάτω των 80 ετών είχαν νευροενδοκρινείς όγκους.

Πίνακας 8. Δυσμενή χαρακτηριστικά όγκων ασθενών με κολοορθικό καρκίνο ηλικίας άνω και κάτω των 80 ετών

Χαρακτηριστικά	≥ 80 ετών	< 80 ετών	P
Παραγωγή βλέννης	11 (15%)	21 (13,1%)	0,7
Signet-ring ¹	1 (1,4%)	1 (0,6%)	0,6
Αγγειακή-λεμφαγγειακή, περινευρική διήθηση	44 (60,3%)	91 (56,9%)	0,6
Tumor budding ²	5 (6,8%)	11 (6,9%)	0,9
Tumor deposits ³	3 (4,1%)	11 (6,9%)	0,4

Signet-ring¹: ιστολογικός τύπος, δίκην «σφραγιστήρος δακτυλίου»

Tumor budding²: ύπαρξη μεμονωμένων κυττάρων ή μικρών ομάδων κυττάρων (μέχρι 5 κύτταρα) τα οποία ανευρίσκονται στα όρια εκτομής του όγκου

Tumor deposits³: εναποθέσεις καρκινικών κυττάρων στο μεσόκολο ή το μεσοορθό, σε θέσεις απομακρυσμένες από τον όγκο

Μικροδορυφορική αστάθεια δεν ανευρέθη σε κανέναν υπερήλικα ασθενή, ενώ 13 (8,1%) ασθενείς κάτω των 80 ετών είχαν MSI-high όγκους. 2 από αυτούς τους ασθενείς είχαν θετικό BRAF V600 και 2 είχαν παράλληλα και μεταλλάξεις του KRAS. 3 (4,1%) υπερήλικες και 23 (14,4%) νεότεροι ασθενείς είχαν μεταλλάξεις του KRAS και 1 (1,4%) ασθενής κάτω των 80 ετών εμφάνισε μετάλλαξη του NRAS.

10. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ

Από τους ασθενείς με καρκίνο του ορθού, 4/15 (26,7%) ασθενείς 80 ετών και άνω έναντι 16/36 (44,4%) ασθενών κάτω των 80 ετών έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία ($p=0,2$).

- ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ

Οι ασθενείς οι οποίοι επιβίωσαν πέραν των 30 ημερών και υπήρχε ένδειξη να λάβουν μετεγχειρητική θεραπεία χωρίστηκαν σε 2 κατηγορίες: ασθενείς με καρκίνο του κόλου και ασθενείς με καρκίνο του ορθού. Καθώς κάποιοι ασθενείς δεν συνέχισαν την παρακολούθησή τους από τους ογκολόγους του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, για αυτούς δεν είναι γνωστό εάν έλαβαν ή όχι επικουρική θεραπεία.

Πίνακας 8. Επικουρική χημειοθεραπεία για ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο σταδίου II

Επικουρική χημειοθεραπεία	≥ 80 ετών	< 80 ετών	P
(Στάδιο II)			
• Καρκίνος του κόλου	17	47	
Όχι	10 (58,8%)	13 (27,6%)	<0,05
Capecitabine	5 (29,4%)	26 (55,3%)	0,07
CAPEOX	-	5 (10,6%)	
5-FU + Leukovorin	-	2 (4,2%)	
Άγνωστο	2 (11,8)	1 (2,1%)	
• Καρκίνος του ορθού	3	11	
Όχι	3 (100%)	2 (18,2%)	
Capecitabine	-	5 (45,4%)	
5-FU + Leukovorin	-	2 (18,2%)	
FOLFOX		2 (18,2%)	

Πίνακας 9. Επικουρική χημειοθεραπεία για ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο σταδίου III

Επικουρική χημειοθεραπεία	≥ 80 ετών	< 80 ετών	P
(Στάδιο III)			
• Καρκίνος του κόλου	21	35	
Όχι	8 (38,1%)	4 (11,4%)	<0,05
Capecitabine	10 (47,6%)	8 (22,8%)	0,054
CAPEOX	-	11 (31,4%)	

5-FU + Leukovorin	-	2 (5,7%)	
FOLFOX	-	5 (14,3%)	
Άλλο (Bevacizumab, Irinotecan)	-	3 (8,6%)	
Άγνωστο	3 (14,3%)	2 (5,7%)	
• Καρκίνος του ορθού	6	7	
Όχι	2 (%)	1 (%)	0,7
Capecitabine	2 (50%)	2 (25%)	0,4
Capecox	1 (25%)	1 (12,5%)	0,6
FOLFOX	-	2 (12,5%)	
Άγνωστο	1	1	

Όλοι οι ασθενείς με νόσο σταδίου IV έλαβαν μετεγχειρητικά χημειοθεραπεία, εκτός από 1 ασθενή 80 ετών που αρνήθηκε την θεραπεία και απεβίωσε.

11. ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Σύγχρονες μεταστάσεις εμφάνισαν 3 (4,1%) ασθενείς 80 ετών και άνω και 24 (15%) ασθενείς κάτω των 80 ετών ($p < 0,05$). Οι υπερήλικες εμφάνισαν μεταστάσεις στο ήπαρ, στο επίπλουον και στα οστά. Από την ομάδα των νεότερων ασθενών, οι μεταστάσεις στο ήπαρ ήταν οι συχνότερες (8 ασθενείς, 33,3%) και ακολουθούσαν μεταστάσεις στους πνεύμονες (4 ασθενείς, 16,6%), στο ήπαρ και στους πνεύμονες (4 ασθενείς, 16,6%) στο επίπλουον (3 ασθενείς, 12,6%), και σε 5 ασθενείς (20,9%) σε άλλες εντοπίσεις (στο περιτόναιο, στα επινεφρίδια, στον στόμαχο και στο πάγκρεας). 2 από τους ασθενείς με μεταστάσεις στο ήπαρ υπεβλήθησαν σε μεταστασεκτομή μετά 1 και 2 έτη.

Μετάχρονες μεταστάσεις κατά το διάστημα παρακολούθησης εμφάνισαν 2 ασθενείς από την κάθε ομάδα (2,7% έναντι 1,2%, $p = 0,5$). 1 ασθενής άνω των 80 ετών με καρκίνο του ορθού σταδίου IIIB, εμφάνισε οστικές μεταστάσεις 2 έτη μετά την διάγνωση. Ο ασθενής αυτός είχε λάβει νεοεπικουρική ακτινο-θεραπεία και επικουρική χημειοθεραπεία με Capecitabine. Επίσης, για τους άνω των 80, 1 ασθενής με καρκίνο του σιγμοειδούς εμφάνισε πνευμονικές μεταστάσεις μετά 3 έτη. Ο ασθενής είχε λάβει επικουρική χημειοθεραπεία με Capecitabine. Όσον αφορά τους νεότερους ασθενείς, 1 με καρκίνο τυφλού σταδίου IIIB εμφάνισε λεμφαδενικές μεταστάσεις και περιτοναϊκές εμφυτεύσεις μετά από 5 έτη. Ο ασθενής είχε λάβει μετεγχειρητικά Capecitabine και Oxaliplatin. 1 ασθενής με καρκίνο σιγμοειδούς σταδίου I εμφάνισε μεταστάσεις πνεύμονος μετά 1 έτος.

Τοπική υποτροπή εμφάνισαν 2 (2,7%) ασθενείς άνω των 80 ετών και 1 (0,6%) ασθενής κάτω των 80 ($p=0,2$). Από τους υπερήλικες ασθενείς, υπήρξε μία υποτροπή στην αναστόμωση 1 έτος μετά το χειρουργείο σε ασθενή με καρκίνο του ορθού σταδίου ΠΙΒ, με μετάλλαξη του K-ras (G12X) που έλαβε μετεγχειρητικά Capecitabine και 1 ασθενής με καρκίνο του σιγμοειδούς σταδίου ΠΙΒ ο οποίος είχε λάβει επικουρικά Capecitabine, εμφάνισε υποτροπή στο ορθό 2 έτη μετεγχειρητικά. Και οι 2 ασθενείς συνέχισαν το follow-up για 2 έτη (μέχρι την λήξη της συλλογής δεδομένων της μελέτης). Ο ασθενής κάτω των 80 ετών είχε νόσο σταδίου ΠΑ, χωρίς χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου και δεν έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία. 5 έτη μετά το πρώτο χειρουργείο, υπεβλήθη εκ νέου σε εκτομή και απεβίωσε λόγω Covid-19 μετά 36 ημέρες.

12. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Η θνητότητα στις πρώτες 30 ημέρες μετεγχειρητικά υπολογίστηκε ως 9,6% (7 ασθενείς) για τους 80 ετών και άνω και 4,4% (7 ασθενείς) για τους κάτω των 80 ($p=0,1$). Άλλοι 2 ασθενείς, 1 υπερήλικας και 1 νεότερος ασθενείς, απεβίωσαν εντός 90 ημερών από την χειρουργική τους επέμβαση ($p=0,6$). Η συνολική θνητότητα υπολογίστηκε ως 34,2% (25 ασθενείς) για τους 80 ετών και άνω και 19,4% (33 ασθενείς) για τους κάτω των 80 ($p<0,05$). 7 (9,6%) υπερήλικες και 6 (3,8%) νεότεροι ασθενείς απεβίωσαν κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους ($p=0,07$).

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης (follow-up) ήταν 31,7 μήνες (εύρος 0-72 μήνες) για τους υπερήλικες ασθενείς και 31,8 μήνες για τους νεότερους ασθενείς.

Για τους ασθενείς για τους οποίους παρήλθε αρκετό χρονικό διάστημα, 33/48 (68,8%) ασθενείς 80 ετών και άνω έναντι 60/82 (73,2%) κάτω των 80 επιβίωσαν τουλάχιστον 3 έτη ($p=0,8$) και 12/20 (60%) έναντι 23/36 (63,9%) ασθενείς επιβίωσαν 5 έτη ($p=0,9$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο κολοορθικός καρκίνος είναι συχνός στους ηλικιωμένους ασθενείς και με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, αναμένεται να αυξηθεί ο αριθμός των ασθενών 80 ετών και άνω με τον συγκεκριμένο καρκίνο. Υπάρχουν πολλές προκλήσεις όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση των υπερηλικών ασθενών, λόγω της κατάστασης της υγείας τους. Οι χειρουργοί του παχέος εντέρου και του ορθού καθώς και οι ογκολόγοι θα πρέπει να μπορούν να αντιμετωπίσουν με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα την ιδιαίτερη αυτή ομάδα ασθενών. Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι οι πολύ ηλικιωμένοι ασθενείς υποβάλλονται συχνότερα σε επείγοντα χειρουργεία και εμφανίζουν διαφορετικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά σε σχέση με νεότερους ασθενείς. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει διαφορές στο είδος της θεραπείας του κολοορθικού καρκίνου ανάλογα με την ηλικία των ασθενών, καθώς οι υπερήλικες ασθενείς υποβάλλονται σε χειρουργική εξάιρεση του όγκου τους σε

παρόμοια συχνότητα με νεότερους ασθενείς, ωστόσο λιγότερο συχνά λαμβάνουν χημειοθεραπεία [1,4, 40].

Τα στοιχεία της παρούσας μελέτης έδειξαν αυξημένη επίπτωση του κολορθικού καρκίνου στις υπερήλικες γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες της ίδιας ηλικιακής ομάδας. Η διαφορά αυτή έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία και φαίνεται να σχετίζεται με διαφορές στην έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου καθώς και στο γεγονός ότι το προσδόκιμο επιβίωσης στις γυναίκες είναι μεγαλύτερο από ότι στους άνδρες. Τα οιστρογόνα φαίνεται ότι έχουν προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου, και ίσως αυτή να είναι μία αιτία για την διαφορά αυτή [1,8,42].

Οι ασθενείς στην ομάδα των 80 ετών και άνω, είχαν περισσότερα συνοδά νοσήματα σε σχέση με την ομάδα των νεότερων ασθενών. Επίσης, το ASA score φάνηκε να σχετίζεται με την ηλικία, καθώς περισσότεροι ασθενείς 80 ετών και άνω είχαν υψηλότερο score, διαφορά η οποία ήταν στατιστικά σημαντική. Βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο και πολλαπλά συνοδά νοσήματα έχουν χειρότερη επιβίωση, αυξημένη περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα καθώς και αυξημένο κόστος νοσηλείας [41,43]. Στην παρούσα μελέτη, παρά το γεγονός ότι οι υπερήλικες είχαν χειρότερο ASA score, επιπλοκές εμφάνισαν και οι 2 ηλικιακές ομάδες με παρόμοια συχνότητα. Τα δεδομένα από την βιβλιογραφία αναφέρουν ποσοστό εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών για τον κολορθικό καρκίνο 21-61% ανεξαρτήτως ηλικίας. Μία μελέτη των Weerink et al. η οποία συμπεριέλαβε 108 ασθενείς άνω των 80 ετών που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, ανέφερε ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών 53,7%, με 25,1% να αφορά σοβαρές επιπλοκές (Clavien-Dindo III-V) [36]. Στην παρούσα μελέτη, τα ποσοστά των υπερηλικών ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν μετεγχειρητικές επιπλοκές, ήταν χαμηλότερα, περίπου 30%. Από τους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν μετεγχειρητικές επιπλοκές, 11 υπερήλικες έναντι 9 νεότερων ασθενών, απεβίωσαν, γεγονός το οποίο δεν είναι στατιστικά σημαντικό ($p=0,09$) και 3 ασθενείς με επιπλοκές κατά Clavien-Dindo II και IVa από την ομάδα των 80 ετών και άνω πέθαναν εντός 2 ετών από το χειρουργείο, ενώ από τους νεότερους ασθενείς δεν καταγράφηκε κανένας θάνατος. Από προηγούμενες μελέτες, φαίνεται ότι περισσότεροι υπερήλικες ασθενείς με κολορθικό καρκίνο υποβάλλονται σε επείγοντα χειρουργεία σε σχέση με τους νεότερους και οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν συχνότερα μετεγχειρητικές επιπλοκές [4,44]. Επίσης, στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η ύπαρξη απόφραξης ή και ρήξης συνδέεται με αυξημένη θνητότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Στην παρούσα μελέτη οι υπερήλικες ασθενείς υποβλήθηκαν συχνότερα σε επείγον χειρουργείο χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ των 2 ηλικιακών ομάδων (30,1% των υπερηλικών έναντι 21,2% ασθενών κάτω των 80 ετών, $p=0,1$). Ωστόσο, στατιστικά σημαντικό ήταν το μεγαλύτερο ποσοστό υπερηλικών ασθενών, υπερδιπλάσιο από τους νεότερους, οι οποίοι εμφάνισαν συμπτώματα οξείας κοιλίας και οδηγήθηκαν εκτάκτως στο χειρουργείο (10,9% έναντι 3,7%, $p<0,05$). Από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγον χειρουργείο, οι υπερήλικες εμφάνισαν συχνότερα μετεγχειρητικές επιπλοκές σε σχέση με τους

νεότερους πάλι χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές, ίσως λόγω του μικρού δείγματος των ασθενών (54,5% έναντι 38,2%, $p=0,2$). Τα ποσοστά των ασθενών, τόσο των υπερηλίκων όσο και των νεότερων, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επείγον χειρουργείο στην μελέτη αυτή, είναι μέσα στα όρια που αναφέρονται στην βιβλιογραφία. Γενικά, το ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού που υποβάλλεται σε επείγον χειρουργείο εμφανίζει ετερογένεια και υπολογίζεται σε 8-35% από άλλες μελέτες [4,44]. Συγκρίνοντας την θνητότητα τις πρώτες 90 ημέρες μετεγχειρητικά μεταξύ των ασθενών 80 ετών και άνω οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επείγον χειρουργείο και τους ασθενείς της ίδιας ηλικιακής ομάδας οι οποίοι υπεβλήθησαν σε προγραμματισμένο χειρουργείο, φαίνεται ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση της θνητότητας όσον αφορά τα επείγοντα χειρουργεία, σχεδόν τριπλάσια σε σχέση με όσους χειρουργήθηκαν προγραμματισμένα (31,8% έναντι 10,9%, $p<0,05$). Παρόμοια αποτελέσματα ανέφεραν και οι Kurian et al. και Morse et al. στις δικές τους μελέτες [45,46]. Η διαφορά αυτή φάνηκε όμως και στους νεότερους ασθενείς στην παρούσα μελέτη (64,7% έναντι 5%, $p<0,05$). Η μεγαλύτερη ηλικία φάνηκε να σχετίζεται με την ανάγκη εισαγωγής σε ΜΕΘ. Αυτή η παρατήρηση πιθανότατα να οφείλεται στο γεγονός ότι οι πολύ ηλικιωμένοι ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή, νοσηλεύονται προληπτικά στην ΜΕΘ λόγω της βαρύτητας των επεμβάσεων αυτών. Ο χρόνος νοσηλείας στους υπερηλίκους ήταν μεγαλύτερος από ότι στους νεότερους ($p=0,056$). Δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική, ωστόσο αφορά μόνο 1 ημέρα παραπάνω νοσηλείας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι ο χρόνος νοσηλείας είναι αυξημένος στους ηλικιωμένους οι οποίοι υποβάλλονται σε επεμβάσεις για καρκίνο του κόλου και του ορθού. Η αύξηση αυτή σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να σχετίζεται με κοινωνικούς παράγοντες, παρά την βελτίωση της μετεγχειρητικής κατάστασης του ασθενούς [14]. Η θνητότητα στις 90 ημέρες μετεγχειρητικά υπολογίστηκε σε 10,9% για τους ασθενείς 80 ετών και άνω έναντι 5% για τους νεότερους ασθενείς, ποσοστό διπλάσιο για τους υπερηλίκους, αλλά όχι στατιστικά σημαντικό ($p=0,09$). Σε παρόμοια μελέτη των Høydahl et al (2022), η οποία συμπεριέλαβε 237 ασθενείς άνω των 80 ετών με κολοορθικό καρκίνο οι οποίοι υπεβλήθησαν σε χειρουργική εκτομή, η θνητότητα τις πρώτες 90 ημέρες στους υπερηλίκους υπολογίστηκε σε 9,3%, ποσοστό παρόμοιο με την παρούσα μελέτη, και υπήρξε συσχέτιση μεταξύ θνητότητας τις πρώτες 90 ημέρες και αυξημένου ASA score καθώς και με την διενέργεια επείγοντος χειρουργείου [4].

Η προεγχειρητική αναιμία σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνητότητας [4]. Επίσης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνότερα εμφανίζουν αναιμία ως σύμπτωμα του κολοορθικού καρκίνου. Στην συγκεκριμένη μελέτη, η προεγχειρητική τιμή της αιμοσφαιρίνης δεν εμφάνισε σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων.

Η εντόπιση στο δεξιό κόλον ήταν συχνότερη στους υπερήλικες ασθενείς σε σχέση με τους νεότερους. Περίπου οι μισοί ασθενείς 80 ετών και άνω (49,4%) είχαν ογκούς εγγύτερα της σπληνικής καμπής έναντι 35,1% των ασθενών κάτω των 80 ετών ($p<0,05$). Το τυφλό αποτελούσε την συχνότερη θέση ανάπτυξης καρκίνου στους ασθενείς 80 ετών και άνω (26% έναντι 14,4%, $p<0,05$). Ιδιαίτερα στις υπερήλικες γυναίκες, η εντόπιση στο τυφλό υπολογίστηκε στο 34,2%, ποσοστό υπερδιπλάσιο από αυτό των ανδρών της ίδιας ηλικιακής ομάδας ($p=0,09$). Στους υπερήλικες άνδρες ο καρκίνος του ορθού ήταν περίπου 3 φορές συχνότερος από ότι στις υπερήλικες γυναίκες (31,4% έναντι 10,5%, $p<0,05$). Στους νεότερους ασθενείς η πιο συχνή εντόπιση ήταν το σιγμοειδές (27,5%), χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά σε σχέση με τους υπερήλικες. Επίσης, δεν υπήρχαν ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στους ασθενείς κάτω των 80 ετών. Τα δεδομένα αυτά ταιριάζουν με τα δεδομένα από την διεθνή βιβλιογραφία, καθώς η εντόπιση στο εγγύς κόλον είναι χαρακτηριστική στους ηλικιωμένους ασθενείς. Επίσης, οι όγκοι στο εγγύς κόλον είναι κατά 10% περίπου συχνότεροι στις ηλικιωμένες γυναίκες. Σε αυτή την ομάδα, ποσοστό περίπου 50% όλων των κολοορθικών καρκίνων αφορά καρκίνο του δεξιού κόλου [37]. Περισσότεροι υπερήλικες ασθενείς υπεβλήθησαν σε δεξιά κολεκτομή σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς γεγονός το οποίο είναι λογικό, καθώς περισσότεροι υπερήλικες ασθενείς εμφάνισαν όγκους στο τυφλό. Επίσης, περισσότεροι ασθενείς κάτω των 80 ετών υποβλήθηκαν σε κολεκτομή κατά Hartmann, σε αντίθεση με δεδομένα της βιβλιογραφίας [14] χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά με τους μεγαλύτερους ασθενείς. Αυτό το γεγονός σχετίζεται πιθανά με την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του δεξιού κόλου στους υπερήλικες, που δεν αντιμετωπίζεται με κολεκτομή κατά Hartmann.

Όσον αφορά τους σύγχρονους όγκους, τα ποσοστά ήταν παρόμοια για τις 2 ομάδες ασθενών, 4,1% για τους υπερήλικες και 3,1% για τους νεότερους ασθενείς, τα οποία προσεγγίζουν το 3-10% που αναφέρεται στην διεθνή βιβλιογραφία [37].

Μεγαλύτερο ποσοστό των υπερηλικών ασθενών είχε νόσο σταδίου III (45,2% έναντι 31,2%, $p<0,05$). Ωστόσο, οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό μεταστατικής νόσου σε σχέση με τους νεότερους, δεδομένα τα οποία ταιριάζουν με αυτά που περιγράφονται στην βιβλιογραφία. Στην παρούσα μελέτη όμως, το ποσοστό των ασθενών 80 ετών και άνω με απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι 4,1%, αρκετά χαμηλότερο από το 18,8% για τους ασθενείς άνω των 75 ετών που περιγράφεται στην βάση δεδομένων SEER [11]. Αυτά τα χαμηλά ποσοστά πιθανόν αντανακλούν την εξαίρεση από την μελέτη ασθενών με μη εξαιρεσιμη νόσο οι οποίοι είτε υποβλήθηκαν σε δημιουργία στομίας είτε έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία στα πλαίσια παρηγορικής αντιμετώπισης.

Ενώ ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων προσφέρει στοιχεία όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, έχει φανεί από μελέτες ότι μεγαλύτερος αριθμός αρνητικών λεμφαδένων σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα. Ο λόγος των θετικών προς τους

εξαιρεθέντες λεμφαδένες (LNR- lymph node ratio) αποτελεί έναν προγνωστικό δείκτη ο οποίος χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο τα τελευταία έτη για τον κολορθικό καρκίνο. Αυξημένος LNR σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Ο αριθμός των εξετασθέντων λεμφαδένων εμφανίζει διαφοροποιήσεις ανάλογα με την ηλικία, την θέση του καρκίνου και την προεγχειρητική ή μη ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Είναι γνωστό ότι ο αριθμός των λεμφαδένων στα χειρουργικά παρασκευάσματα είναι μικρότερος όσο αυξάνεται η ηλικία και μειωμένος στις περιπτώσεις όπου έχει προηγηθεί νεοεπικουρική θεραπεία για τους καρκίνους του ορθού. Επίσης, ο αριθμός αυτός μειώνεται από το δεξιό προς το αριστερό κόλον και είναι μικρότερος για το ορθό [47]. Στη παρούσα μελέτη δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών όσον αφορά το LNR, παρόλο που περισσότεροι υπερήλικες είχαν νόσο σταδίου III. Πιθανά η πρόγνωση μεταξύ των 2 ομάδων να είναι παρόμοια, ωστόσο, καθώς δεν είναι εφικτό να υπολογιστεί η 5ετής επιβίωση για όλους τους ασθενείς, δεν μπορούν να βγουν ασφαλή συμπεράσματα.

Δεδομένα από την βιβλιογραφία αναφέρουν ότι οι υπερήλικες ασθενείς με καρκίνο του ορθού λαμβάνουν λιγότερο συχνά νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία σε σχέση με νεότερους ασθενείς, γεγονός το οποίο φάνηκε και στην παρούσα μελέτη (4/15 26,7% ασθενείς 80 ετών και άνω έναντι 16/36 44,4% κάτω των 80, $p=0,2$), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών [48]. Για τον καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου II, το ποσοστό των υπερήλικων ασθενών οι οποίοι δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, ήταν υπερδιπλάσιο από αυτό των νεότερων ασθενών (58,8% έναντι 27,6%, $p<0,05$), γεγονός το οποίο είναι στατιστικά σημαντικό. Για τον καρκίνο του ορθού σταδίου II, κανένας ασθενής 80 ετών και άνω δεν έλαβε μετεγχειρητικά χημειοθεραπεία. Για τον καρκίνο του κόλου σταδίου III, επίσης υπερδιπλάσιο ποσοστό υπερηλικών έναντι νεότερων ασθενών (38,1% έναντι 11,4%, $p<0,05$) δεν έλαβαν μετεγχειρητικά χημειοθεραπεία, γεγονός το οποίο είναι στατιστικά σημαντικό. Ορισμένοι από τους ασθενείς αυτούς είτε δεν επιθυμούσαν να λάβουν συμπληρωματική θεραπεία είτε δεν εμφανίστηκαν στα προγραμματισμένα ραντεβού τους με τους ογκολόγους. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ηλικιακών ομάδων όσον αφορά την επικουρική χημειοθεραπεία του καρκίνου του ορθού σταδίου III. Σύμφωνα με μία ανάλυση εθνικών δεδομένων των ΗΠΑ η οποία συμπεριέλαβε 8141 ασθενείς ηλικίας 80-89 ετών με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου III, κατά τα έτη 2011-2016, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς δεν έλαβαν μετεγχειρητικά χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν επικουρική θεραπεία, είχαν καλύτερη συνολική επιβίωση, γεγονός το οποίο δείχνει ότι οι υπερήλικες ασθενείς ωφελούνται από την χημειοθεραπεία και θα πρέπει να την λαμβάνουν όταν το επιτρέπει η κατάσταση της υγείας τους [49]. Επίσης, όσον αφορά το είδος της θεραπείας, οι ασθενείς 80 ετών και άνω με νόσο σταδίου II και III έλαβαν μετεγχειρητικά αποκλειστικά μονοθεραπεία με Capecitabine ενώ οι ασθενείς κάτω των 80 ετών έλαβαν και άλλα σχήματα, και οι περισσότεροι ασθενείς από την ομάδα αυτή οι οποίοι είχαν νόσο σταδίου III έλαβαν συμπληρωματικά οξαλιπλατίνη,

η οποία θεωρείται ότι είναι η θεραπεία εκλογής. Σύμφωνα με δεδομένα της βιβλιογραφίας, δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ του ενδοφλεβίου σχήματος (5-FU/Leucovorin) και της per os αγωγής με Capecitabine όσον αφορά την επιβίωση και την εμφάνιση υποτροπών και επίσης, καθώς η per os αγωγή σχετίζεται με την εμφάνιση λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως διάρροια, ναυτία και έμετοι, είναι καταλληλότερη για ευπαθείς ασθενείς όπως είναι συνήθως οι υπερήλικες [4,48,50].

Συνολικά, οι δύο ομάδες ασθενών υπό εξέταση, δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των όγκων που σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Σε ποσοστό 10% περίπου, ο καρκίνος του κόλου και του ορθού είναι βλενώδης, δηλαδή εμφανίζει παραγωγή βλέννης >50%. Στην παρούσα μελέτη, 15% των υπερηλικών και 13,1% των νεότερων ασθενών εμφάνισαν τέτοιους καρκίνους ($p=0,6$). Αυτοί οι όγκοι αφορούν κυρίως το δεξιό κόλο και εμφανίζουν συχνά μεταλλάξεις των MSI, KRAS, BRAF. 1% περίπου των καρκίνων έχει μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (signet ring) το οποίο ταιριάζει με το 1,4% έναντι 0,6% το οποίο ανευρέθη στην παρούσα μελέτη. Οι καρκίνοι αυτοί έχουν την τάση να μεθίστανται συχνότερα σε πρώιμα στάδια. Το tumor budding αφορά την ύπαρξη μεμονωμένων κυττάρων ή μικρών ομάδων κυττάρων (μέχρι 5 κύτταρα) τα οποία ανευρίσκονται στα όρια εκτομής του όγκου. Θεωρείται ότι είναι ένα πρώτο βήμα στην μεταστατική νόσο και σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση. Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, ανευρίσκεται σε περίπου 20-40% των κολοορθικών καρκίνων, ποσοστά υψηλότερα από το 6,8% για τους ασθενείς 80 ετών και άνω και 6,9% για αυτούς κάτω των 80 ετών που βρέθηκαν στην υπό συζήτηση μελέτη, ωστόσο στις ιστοπαθολογικές εκθέσεις παλαιότερων ετών δεν γινόταν αναφορά στο χαρακτηριστικό αυτό και δεν μπορεί να αξιολογηθεί με ασφάλεια [51].

Σημαντική διαφορά υπήρχε στην συνολική θνητότητα μεταξύ των 2 ομάδων κατά το διάστημα της παρακολούθησης. Η 5ετής επιβίωση δεν μπορεί να υπολογιστεί στην παρούσα φάση, καθώς δεν έχει παρέλθει το χρονικό αυτό διάστημα για όλους τους ασθενείς. Βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι η επιβίωση για τους υπερήλικες ασθενείς μετά το πρώτο έτος από την χειρουργική τους αντιμετώπιση σχετίζεται με αυξημένη συνολική επιβίωση [40]. Για τους ασθενείς για τους οποίους παρήλθε αρκετό χρονικό διάστημα, δεν φάνηκαν διαφορές στην 3ετή και την 5ετή επιβίωση μεταξύ των 2 ομάδων, ωστόσο είναι πολύ μικρά τα δείγματα των ασθενών και μη ασφαλή τα αποτελέσματα.

Η μελέτη αυτή έχει περιορισμούς οι οποίοι σχετίζονται κυρίως με την αναδρομική συλλογή των δεδομένων από τα αρχεία του νοσοκομείου. Επιπλέον, το δείγμα των υπερηλικών ασθενών ήταν αρκετά μικρό. Η θνητότητα δεν υπολογίστηκε με βάση την αιτία θανάτου στους ασθενείς οι οποίοι επιβίωσαν πέραν της νοσηλείας τους στο νοσοκομείο. Την περίοδο στην οποία διεξάγεται η παρούσα μελέτη, υπήρξαν πολλοί θάνατοι στην Λάρισα από Covid-19 και είναι γνωστό μόνο για 2 ασθενείς ότι η αιτία θανάτου τους ήταν αυτή. Ενδεχομένως, αρκετοί από τους θανάτους να οφείλονται στον κορωνοϊό και

οι ασθενείς αυτοί να είχαν επιβιώσει από την νόσο τους. Θα ήταν ίσως θεμιτό να γίνει μία συλλογή δεδομένων για τις αιτίες θανάτων από τις ληξιαρχικές πράξεις θανάτου των ασθενών. Επίσης, σε κανέναν υπερήλικα ασθενή δεν έγινε αξιολόγηση της ευαλωτότητας (frailty).

Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την αξιολόγηση των ηλικιωμένων ασθενών με κολοορθικό καρκίνο από «γηρίατρο» (geriatrician) για την σωστή διαχείριση αυτών των ασθενών προκειμένου να μην υποθεραπεύονται, αλλά ούτε να «υπερθεραπεύονται» με αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [37,41]. Στην Ελλάδα δεν είναι ευρέως διαδεδομένη η υποειδικότητα αυτή και, ιδίως οι υπερήλικες ασθενείς αντιμετωπίζονται εμπειρικά.

Για να είναι τα δεδομένα πιο αξιόπιστα και να μπορούμε να βγάλουμε ασφαλέστερα συμπεράσματα, θα ήταν καλύτερη μια προοπτική μελέτη με γηριατρικά δεδομένα και με υπολογισμό της 5ετούς επιβίωσης στην κάθε ομάδα ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι υπερήλικες ασθενείς λαμβάνουν λιγότερο συχνά επικουρική χημειοθεραπεία σε σχέση με τους νεότερους, γεγονός το οποίο φάνηκε και στην παρούσα μελέτη. Επίσης, οι υπερήλικες ασθενείς κυρίως μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Οι ασθενείς 80 ετών και άνω είχαν συχνότερα νόσο σταδίου III και μεγαλύτερο ASA score, χωρίς να εμφανίσουν στατιστικά σημαντικές διαφορές με τους νεότερους ασθενείς όσον αφορά τις μετεγχειρητικές επιπλοκές και την θνητότητα άμεσα μετεγχειρητικά. Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η νοσηρότητα και η θνητότητα μετά από χειρουργείο για κολοορθικό καρκίνο δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ηλικία και οι ασθενείς 80 ετών και άνω δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται λιγότερα επιθετικά σε σχέση με τους ασθενείς κάτω των 80 ετών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 May-Jun;73(3):233-254.
2. ECIS – European Cancer Information System From <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, © European Union, 2023
3. Arai T, Takubo K. Clinicopathological and molecular characteristics of gastric and colorectal carcinomas in the elderly. *Pathol Int.* 2007 Jun;57(6):303-14.
4. Høydahl, Ø., Edna, TH., Xanthoulis, A. *et al.* Octogenarian patients with colon cancer – postoperative morbidity and mortality are the major challenges. *BMC Cancer* **22**, 302 (2022)
5. Eurostat
6. Brunicaudi FC, Andercen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, Matthews JB, Pollock RE. *Swartz's Principles of Surgery.* 2019
7. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Foster RS, Kingsworth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS. *Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery.* 2004
8. GBD 2019 Colorectal cancer collaborators. Global, regional and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *Lan Gastroenterol and Hepatol* 2022.
9. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective.* Continuous Update Project Expert Report 2018.
10. Zhou Q, Zhan Y, Guo J. A nomogram for predicting cause-specific mortality among patients with cecal carcinoma: a study based on SEER database. *BMC Gastroenterol.* 2023 May 23;23(1):177.
11. SEER Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD,
12. Favoriti, P., Carbone, G., Greco, M. *et al.* Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg* **68**, 7–11 (2016).
13. Perrakis A, Weber K, Merkel S, Matzel K, Agaimy A, Gebbert C, Hohenberger W. Lymph node metastasis of carcinomas of transverse colon including flexures. Consideration of the extramesocolic lymph node stations. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Oct;29(10):1223-9.
14. Millan M, Merino S, Caro A, Feliu F, Escuder J, Francesch T. Treatment of colorectal cancer in the elderly. *World J Gastrointest Oncol.* 2015 Oct 15;7(10):204-20.
15. Argilés G, Taberero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Electronic address:

- clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1291-1305.
16. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40.
 17. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9.
 18. Morgan E, Arnold M, Gini A, *et al*. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut* 2023;**72**:338-344..
 19. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2020). World Population Ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons (ST/ESA/SER.A/451).
 20. Zhou E, Rifkin S. Colorectal Cancer and Diet: Risk Versus Prevention, Is Diet an Intervention? *Gastroenterol Clin North Am*. 2021 Mar;50(1):101-111.
 21. Clarke WT, Feuerstein JD. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 14;25(30):4148-4157.
 22. Barry W. Feig, C. Denise Ching. 'The MD Anderson Surgical Oncology Handbook'. Wolters Kluwer, Philadelphia, USA, Inc. 2019
 23. Souglakos J. Genetic alterations in sporadic and hereditary colorectal cancer: implementations for screening and follow-up. *Dig Dis*. 2007;25(1):9-19.
 24. Pisano, M., Zorcolo, L., Merli, C. *et al*. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg* **13**, 36 (2018).
 25. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Mar;41(3):300-8.
 26. Brierley, J.D.; Gospodarowicz, M.K.; Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumours*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2017
 27. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009 May;11(4):354-64; discussion 364-5. doi: 10.1111/j.1463-1318
 28. Baca B, Beart RW Jr, Etzioni DA. Surveillance after colorectal cancer resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2011 Aug;54(8):1036-48.

29. João Pinto da Costa, Rui Vitorino, Gustavo M. Silva, Christine Vogel, Armando C. Duarte, Teresa Rocha-Santos, A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects, *Ageing Research Reviews*, Volume 29, 2016, Pages 90-112.
30. Sabharwal S, Wilson H, Reilly P, Gupte CM. Heterogeneity of the definition of elderly age in current orthopaedic research. *Springerplus*. 2015 Sep 17;4:516.
31. Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)*. 2014 Oct;12(4):489.
32. Allison Magnuson, Schroder Sattar, Ginah Nightingale, Rebecca Saracino, Emily Skonecki, and Kelly M. Trevino. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults with Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy and Depression. *American Society of Clinical Oncology Educational Book 2019* :39, e96-e109
33. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021 Jun;12(3):443-452.
34. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jun;14(6):392-7.
35. Khan KT, Hemati K, Donovan AL. Geriatric Physiology and the Frailty Syndrome. *Anesthesiol Clin*. 2019 Sep;37(3):453-474. doi: 10.1016/j.anclin.2019.04.006. Epub 2019 Jun 18.
36. A J Fowler and others, Age of patients undergoing surgery, *British Journal of Surgery*, Volume 106, Issue 8, July 2019, Pages 1012–1018,
37. Weerink, L.B.M., Gant, C.M., van Leeuwen, B.L. *et al.* Long-Term Survival in Octogenarians After Surgical Treatment for Colorectal Cancer: Prevention of Postoperative Complications is Key. *Ann Surg Oncol* **25**, 3874–3882 (2018).
38. Thomas Aparicio, Frederic Pamoukdjian, Laurent Quero, Sylvain Manfredi, Philippe Wind, Elena Paillaud, Colorectal cancer care in elderly patients: Unsolved issues, *Digestive and Liver Disease*, Volume 48, Issue 10, 2016, Pages 1112-1118,
39. Shenoy P, Harugeri A. Elderly patients' participation in clinical trials. *Perspect Clin Res*. 2015 Oct-Dec;6(4):184-9.
40. D. Papamichael, R.A. Audisio, B. Glimelius, A. de Gramont, R. Glynne-Jones, D. Haller, C.-H. Köhne, S. Rostoft, V. Lemmens, E. Mitry, H. Rutten, D. Sargent, J. Sastre, M. Seymour, N. Starling, E. Van Cutsem, M. Aapro, Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013, *Annals of Oncology*, Volume 26, Issue 3, 2015, Pages 463-476.

41. Sanoff HK, Goldberg RM. Colorectal cancer treatment in older patients. *Gastrointest Cancer Res.* 2007 Nov;1(6):248-53.
42. Neugut AI, Matasar M, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Tsai WY, Grann VR, Hershman DL. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. *J Clin Oncol.* 2006 May 20;24(15):2368-75.
43. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol.* 2015 May 7;21(17):5167-75.
44. Littlechild J, Junejo M, Simons AM, Curran F, Subar D. Emergency resection surgery for colorectal cancer: Patterns of recurrent disease and survival. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2018 Feb 15;9(1):8-17.
45. Kurian A, Suryadevara S, Ramaraju D, Gallagher S, Hofmann M, Kim S, Zebley M, Fassler S. In-hospital and 6-month mortality rates after open elective vs open emergent colectomy in patients older than 80 years. *Dis Colon Rectum.* 2011 Apr;54(4):467-71.
46. Morse BC, Cobb WS 4th, Valentine JD, Cass AL, Roettger RH. Emergent and elective colon surgery in the extreme elderly: do the results warrant the operation? *Am Surg.* 2008 Jul;74(7):614-8.
47. Karjol U, Jonnada P, Chandranath A, Cherukuru S. Lymph Node Ratio as a Prognostic Marker in Rectal Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2020 May 10;12(5):e8047.
48. Jung YH, Kim JY, Jang YN, Yoo SH, Kim GH, Lee KM, Lee IK, Chung SM, Woo IS. Clinical characteristics and treatment propensity in elderly patients aged over 80 years with colorectal cancer. *Korean J Intern Med.* 2018 Nov;33(6):1182-1193.
49. Bergquist JR, Thiels CA, Spindler BA, Shubert CR, Hayman AV, Kelley SR, Larson DW, Habermann EB, Pemberton JH, Mathis KL. Benefit of Postresection Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer in Octogenarians: Analysis of the National Cancer Database. *Dis Colon Rectum.* 2016 Dec;59(12):1142-1149.
50. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Husseini F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
51. Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology.* 2018;85(1-2):72-84.