ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Δ. Μαυρουδής, Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας

ΝΑΤΑΛΙΑ Ι. ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Διερεύνηση του τρόπου αντιμετώπισης των ασθενών άνω των 70 ετών με καρκίνο παχέος εντέρου: Τήρηση θεραπευτικών πρωτοκόλλων, κατευθυντηρίων οδηγιών και λόγοι αποκλίσεων».

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2020

UNIVERSITY OF CRETE

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF MEDICAL ONCOLOGY

Head: D. Mavroudis, Professor of Medical Oncology

NATALIA I. ASIMAKOPOULOU, MD

PhD Thesis

"Investigating the treatment of patients over 70 years old with colorectal cancer: Compliance with therapeutic protocols, guidelines and reasons for discrepancies."

HERAKLION 2020

Τίτλος Διδακτορικής Διατριβής

Διερεύνηση του τρόπου αντιμετώπισης των ασθενών άνω των 70 ετών με καρκίνο παχέος εντέρου: Τήρηση θεραπευτικών πρωτοκόλλων, κατευθυντηρίων οδηγιών και λόγοι αποκλίσεων**».**

Επιβλέπων Καθηγητής

Ιωάννης Σουγκλάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης

Συνεπιβλέποντες Καθηγητές

Γεώργιος Χαλκιαδάκης

Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Μαρία Τζαρδή

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Καθηγητές Μέλη 7μελούς επιτροπής

Δημήτριος Μαυρουδής

Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης

EelcoDeBree

Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Αχιλλέας Γκίκας

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης

Ευστάθιος Σταθόπουλος

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Κρήτης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε στη Παθολογική Ογκολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης με επιβλέποντα καθηγητή τον κ. Ιωάννη Σουγκλάκο, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης (ΠΚ).

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών άνω των 70 ετών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού, αν τηρούνται τα ίδια θεραπευτικά πρωτόκολλα που προτείνονται για αυτήν την ηλικιακή ομάδα αλλά ταυτόχρονα να προτείνει και τρόπους ώστε οι γηριατρικοί ασθενείς να λαμβάνουν την καλύτερη δυνατή θεραπεία.

Καταρχάς, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αναπληρωτή καθηγητή Παθολογικής Ογκολογίας και επιβλέποντα καθηγητή της διδακτορικής διατριβής κ. Ιωάννη Σουγκλάκο. Καθ'όλη αυτήν την όμορφη πορεία ήταν δίπλα μου, πρόθυμος να με συμβουλεύσει και να με καθοδηγήσει για να καταλήξουμε σε αυτό το υπέροχο μονοπάτι, αλλά και να μου δείξει την ομορφιά και τη μαγεία της Ογκολογίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Χειρουργικής, κο Γεώργιο Χαλκιαδάκη, για τη σημαντική του συμβολή τόσο στην έναρξη και ολοκλήρωση αυτής της διατριβής αλλά και στην εξέλιξη μου ως κλινικό ιατρό.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Μαρία Τζαρδή, καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, συνεπιβλέπουσα στη διαδακτορική διατριβή για τη σημαντική βοήθεια σε όλο αυτό το ταξίδι.

Επιπρόσθετα, θα επιθυμούσα να ευχαριστήσω τα μέλη της 7μελούς εξεταστικής επιτροπής κ. Δημήτριο Μαυρουδή, Καθηγητή Παθολογικής Ογκολογίας ΠΚ, κ. Eelco deBree, Καθηγητή Χειρουργικής ΠΚ, κ. Αχιλλέα Γκίκα, Καθηγητή Παθολογίας ΠΚ και κ. Ευστάθιο Σταθόπουλο, Ομότιμο Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής ΠΚ για την υποστήριξη της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογενειά μου, που χάρη σε εκείνους βρίσκομαι στη θέση αυτή τώρα. Με στήριξαν σε όλες τις αποφάσεις μου, σε όλη την πορεία μου από το σχολείο έως τώρα και με έμαθαν να αγωνίζομαι και να προσπαθώ πάντοτε να γίνομαι καλύτερη.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Παντελή, για την πλήρη στήριξή του όλα αυτά τα χρόνια τόσο προσωπικά όσο και επιστημονικά.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Καθηγητή Παθολογίας, κο Αχιλλέα Γκίκα, για την πολύτιμη συμβολή του τόσο στην κλινική μου πορεία στην ειδικότητα της Παθολογίας όσο και στη διαμόρφωση της ερευνητικής μου σκεψης.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω θερμά την κα Ευαγγελία Ραζή, Διευθύντρια της Γ' Παθολογικής Ογκολογικής κλινικής, του Θεραπευτηρίου ΥΓΕΙΑ για τη συνεισφορά της στην επιστημονική και κλινική μου εξέλιξη.

Τέλος, ιδιαιτέρως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγήτη Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Ευστάθιο Ν. Σταθόπουλο. Ο πρώτος άνθρωπος που μου έδειξε τον κόσμο της έρευνας, πίστεψε σε εμένα, ακόμη και σε στιγμές που χάθηκα και μου στάθηκε σαν δεύτερος πατέρας σε όλη την πορεία μου έως τώρα.

Αφιερώνεται...

Στο Γιώργο

και

την Ελένη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ 13

2 SUMMARY 15

3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ 19

4 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ 21

5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ 23

5.1 ΣΥΜΠΤΏΜΑΤΑ 23

5.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΉ ΠΡΟΣΈΓΓΙΣΗ 24

6 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ 25

6.1 ΚΑΡΚΊΝΟΣ ΠΑΧΈΟΣ ΕΝΤΈΡΟΥ 27

6.1.1 Αξιολόγηση κινδύνου 27

6.1.2 Θεραπεία τοπικά εκτεταμένης νόσου 29

6.1.3 Επικουρική χημειοθεραπεία 31

6.2 ΚΑΡΚΊΝΟΣ ΟΡΘΟΎ 37

6.2.1 Τοπική ή τοπικά εκτεταμένη νόσος 38

6.2.2 Επιλογή της κατάλληλης προεγχειρητικής θεραπείας. 41

6.2.3 Η προσθήκη της οξαλιπλατίνας 43

6.2.4 Προσθήκη στοχευμένων παραγόντων 43

6.2.5 Εισαγωγική χημειοθεραπεία 44

6.2.6 Προεγχειρητική χημειοθεραπεία χωρίς χημειοακτινοθεραπεία 44

6.2.7 Αξιολόγηση ανταπόκρισης στην προεγχειρητική θεραπεία 45

6.2.8 Μετεγχειρητική θεραπεία 47

7 ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ 48

7.1 ΒΙΟΔΈΙΚΤΕΣ 49

7.1.1 Έλεγχος RAS 49

7.1.2 BRAF 50

7.1.3 Microsatellite instability(MSI) 51

7.2 ΟΛΙΓΟΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΉ ΝΌΣΟΣ 52

7.2.1 Εξαιρέσιμη ηπατική νόσος 53

7.2.2 Μη εξαιρέσιμη ηπατική νόσος 54

7.2.3 Μέθοδοι θερμοκαυτηρίασης 55

7.2.4 Χημειοεμβολισμός 55

7.2.5 Ακτινοεμβολισμός 55

7.3 ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ-HIPEC (ΣΕ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ) 56

7.4 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΉ ΘΕΡΑΠΕΊΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΉΣ ΝΌΣΟΥ 56

7.5 ΘΕΡΑΠΕΊΑ ΣΥΝΤΉΡΗΣΗΣ 60

7.6 ΔΕΎΤΕΡΗ ΓΡΑΜΜΉ ΘΕΡΑΠΕΊΑΣ 61

7.7 ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΕΥΤΕΡΗ ΓΡΑΜΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ 63

7.8 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΊΑ 65

8 ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ 67

8.1 ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΉ ΑΞΙΟΛΌΓΗΣΗ 68

8.1.1 Λειτουργικό επίπεδο 69

8.1.2 Συννοσηρότητες 70

8.1.3 Νοητική λειτουργία 71

8.1.4 Επίπεδο θρέψης 73

8.1.5 Πολυφαρμακία 73

8.1.6 Γηριατρικά σύνδρομα 74

8.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΣ ΕΝΑΝ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ 76
8.2.1 Χειρουργική αντιμετώπιση 76
8.2.2 Ακτινοθεραπεία 77
8.2.3 Χημειοθεραπεία 77
9 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ 80
9.1 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΉ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΊΑ 82
9.2 ΘΕΡΑΠΕΊΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΠΕ 84
9.3 ΚΑΡΚΊΝΟΣ ΟΡΘΟΎ ΣΕ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΟΎΣ ΑΣΘΕΝΕΊΣ 86
9.4 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΈΣ ΕΠΙΛΟΓΈΣ 87
9.4.1 Προεγχειρητική θεραπεία 87
9.4.2 Επιλογές ακτινοθεραπείας 88
9.4.3 Μετεγχειρητική χημειοθεραπεία 88
1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ 93
1.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΉ ΑΝΆΛΥΣΗ 94
2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 95
2.1 1Η ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ (ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ 2000-2013, ΟΜΑΔΑ Α) 95
2.2 2Η ΟΜΆΔΑ ΑΣΘΕΝΏΝ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΉ ΑΝΆΛΥΣΗ 2013-2018, ΟΜΆΔΑ Β 102
2.3 ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΥΟ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ 117
2.4 Η 126
2.4.1 Μέθοδος 126
2.4.2 Αποτελέσματα 127
2.4.3 Συζήτηση 132
3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ 134
4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 141

1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου (ΚΠΕ) διαγιγνώσκονται σε ηλικίες άνω των 70 ετών, ενώ η διάμεση ηλικία διάγνωσης τα 73 έτη. Ωστόσο, τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι ιδιαιτέρως φτωχά για ασθενείς άνω των 70 ετών. Πολύ μικρός αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών συμπεριλαμβάνουν άτομα αυτής της ηλικίας, καθώς και η φαρμακευτική αγωγή που δίνεται εμφανίζει συχνά μεγάλη τοξικότητα που δεν επιτρέπει τη χρήση τους σε άτομα με σοβαρή νοσηρότητα. Οι πιο ηλικιωμένοι, λοιπόν, ασθενείς έχουν μικρότερες πιθανότητες να παραπεμφθούν σε εξειδικευμένες εξετάσεις λόγω της γενικής φυσικής και νοητικής τους κατάστασης αλλά και των συνοδών προβλημάτων υγείας τους.Αποτέλεσμα αυτών των 2 παραμέτρων είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς να μην μπορούν να σταδιοποιηθούν σωστά, να έχουν μικρότερες πιθανότητες να υποβληθούν σε εξειδικευμένες επεμβάσεις ή/και να λάβουν συμπληρωματική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκαν δεδομένα δημογραφικά, θεραπευτικής αντιμετώπισης και επιβίωσης των ασθενών άνω των 70 ετών, που διαγνώστηκαν με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού, τα τελευταία 18 χρόνια και έλαβαν θεραπεία στο τμήμα μας.

Συνολικά, μελετήθηκαν 525 ασθενείς (250 έως το 2013 και 275 έως το 2018), με μέση ηλικία διάγνωσης τα 76 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν σε καλό λειτουργικό επίπεδο. Μάλιστα το 59.1% των ασθενών από το 2013 έως το 2018 είχαν PS=0(κατά ECOG). Οι 277 ασθενείς έλαβαν επικουρική θεραπεία, με χαμηλά ποσοστά διακοπής θεραπείας και μείωσης δόσεων. Το 39.6% των ασθενών εμφάνισε πρόοδο νόσου, με μέσο χρόνο παρακολούθησης, τους 56.1 μήνες. Η μέση επιβίωση ήταν 80.6 μήνες (95% Cl 74.4-97.3).

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν πως οι ασθενείς >70 ετών μπορούν να λάβουν τα ίδια θεραπευτικά σχήματα που συστήνονται για το γενικό πληθυσμό, εμφανίζοντας ανάλογη τοξικότητα και όφελος με τους υπόλοιπους ασθενείς, με την προυπόθεση ότι έχει γίνει σωστή γηριατρική αξιολόγηση και επιλογή των ασθενών αυτών.

2 SUMMARY

More than half of patients diagnosed with colorectal cancer are over 70 years old, and median age at time of diagnosis, is 73 years old. However, poor data can be found in bibliography for patients over 70 years old. Geriatric patients are, usually, under represented in randomized trials, as the use of therapeutic drugs in patients with comorbidities can result to higher toxicity rates. This can lead to hypotherapeutic strategies for this group of patients, in surgery, radiotherapy and chemotherapy. The aim of this study was to record demographic, therapeutic and survival data for patients over 70 years old who were diagnosed with colorectal cancer, between 2000 and 2018, and were treated in our department.

Overall, 525 patients were treated (250 until 2013 and 275 till 2018) and the median age, at the time of diagnosis, was 76 years old. Most of patients had a good performance status. More specifically, 59.1% of patients diagnosed after 2013 had PS=0. 277 patients received adjuvant therapy and had low rates of discontinuation of therapy. 39.6% of patients had progression of their disease and the median follow up was 56.1 months. Median time of survival was 80.6 months (95% Cl 74.4-97.3).

Results from this study indicate that patients over 70 years old, as long as they have undergone a compkete geriatric assessment, can receive similar therapy to the general population, with the same toxicity profiles and the same benefits.

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος παχέος εντέρου και ορθού (ΚΠΕ-Ο) αποτελεί τον τρίτο πιο συχνό τύπο κακοήθειας σε άνδρες(13.2% του συνόλου) και το δεύτερο σε συχνότητα σε γυναίκες(12.7% όλων των υποτύπων), αγγίζοντας το 10% του συνόλου των κακοηθειών παγκοσμίως. Η επίπτωση του είναι μεγαλύτερη σε άνδρες(αναλογία 1:4). Καταλαμβάνει την 4η θέση στιις πιο κοινές αιτίες θανάτου με 608000 θανάτους περίπου ανά έτος και 215000 στην Ευρώπη το 2012. (1)

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου παχέος εντέρου σε χώρες με χαμηλά ποσοστά ενώ σε χώρες υψηλού κινδύνου έχει σημειωθεί είτε σταθεροποίηση της νόσου (δυτική Ευρώπη, Αυστραλία) ή και ακόμη μείωση (ΗΠΑ, Καναδάς, Νέα Ζηλανδία) των νέων περιστατικών. Αυτή η αυξητική τάση οφείλεται πιθανώς σε τροποποίηση του τρόπου ζωής και των επιπτώσεων τους.(2)

Η θνητότητα έχει ελαττωθεί σε αρκετές χώρες του δυτικού κόσμου, κάτι που μπορεί να αποδοθεί στα προγράμματα πρόληψης, την πρωιμη διάγνωση των καρκινωμάτων καθώς και τη διαθεσιμότητα πιο αποτελεσματικων θεραπειών. Τα επίπεδα θνητότητας για τον ΚΠΕ-Ο στην Ευρωπαική Ένωση κυμαίνονται ανάμεσα σε 15-20/100.000 άρρενες και 9-14/100.000 γυναίκεςκαι παρουσιάζουν μείωση σε δυτικές και βόρειες χώρες ιδίως στις γυναικες. Μέσα σε 10 χρόνια(1997-2007) η θνητότητα στην 5ετία, στην Ευρωπαική Ένωση μειώθηκε κατά 6% σε άνδρες και κατά 8% στις γυναίκες αντίστοιχα.(3)

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου σχετίζεται με παράγοντες του τρόπου ζωής και συμπεριφοράς(όπως κάπνισμα, αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, παχυσαρκία, έλλειψη φυσικής δραστηριότητας) καθώς και γενετικούς παράγοντες. Η ηλικία θεωρείται ο μοναδικός παράγοντας κινδύνου που δεν μπορεί να τροποποιηθεί για το σποραδικό ΚΠΕ-Ο. Σχεδόν 70% των ασθενών είναι άνω των 65 ετών και σπανιότερα θα εμφανιστεί στα 40 έτη

παρά τις καταγραφές δυτικών χωρών που δείχνουν αύξηση της επίπτωσης σε ηλικίες 40-44 ετών και μείωση στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες.(4,5)

Ασθενείς με:

(1)ατομικό αναμνηστικό αδενώματος, καρκίνου παχέος εντέρου, φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (νόσος Crohn,ελκώδης κολίτιδα)

(2)οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού ή πολυπόδων, ιδίως σε συγγενείς 1ου και 2ου βαθμού

(3)κληρονομικό σύνδρομο όπως οικοενή αδενωματώδη πολυποδίαση(1%), Lynchsyndrome(3-5%), Peutz-Jeghers θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου και θα έπρεπε να ελέγχονται ενεργά, ενώ ενεργό ρόλο σε αυτούς τους ασθενείς έχει και η γενετική συμβουλευτική.

Από την άλλη πλευρά ο καρκίνος του ορθού στην πλειονότητα του θεωρείται ότι οφείλεται σε χρωμοσωμική αστάθεια, και το 13% περίπου προκύπτει από ανεπαρκή επιδιόρθωση βλαβών στο γενετικό υλικό.(5,6)

4 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο σκοπός του προληπτικού ελέγχου είναι η αναζήτηση και ανάδειξη προκαρκινωματωδών καταστάσεων στον υγιή πληθυσμό όπως επίσης καιπολύ πρώιμου σταδίου κακοηθειών που μπορούν να θεραπευθούν. Υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες από την Ευρωπαική Εταιρεία Παθολογίας Ογκολογίας για τον προληπτικό έλεγχο στο γενικό πληθυσμό και είναι οι ακόλουθες.

Η εξέταση κοπράνων για αίμα σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-74 ετών είναι η μόνη εξέταση που συστήνεται προς το παρόν. Από μελέτες σε διάφορες ηλικιακές ομάδες του γενικού πληθυσμού, έχει προκύψει ότι η εξέταση αυτή συμβάλλει σε μείωση της θνητότητας από ΚΠΕ-Ο του επιπέδου του 15%. Η συγκεκριμένη εξέταση ανά έτος φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από ότι ανα διετία, ωστόσο συστήνεται ο προληπτικός έλεγχος να μην υπερβαίνει τη διετία.

Ο ανοσοχημικός έλεγχος, ωστόσο, των κοπράνων υπερτερεί της εξέτασης των κοπράνων για αίμα σε ότι αφορά τη συχνότητα ανίχνευσης και τη θετική προγνωστική αξία για αδενώματα και κακοήθειες. Η εξέταση, στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται στην τριετία.

Η σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο όργανο μειώνει την επίπτωση και τη θνητότητα του ΚΠΕ-Ο, όταν πραγματοποιείται στα πλαίσια οργανωμένου προγράμματος ελέγχου, με παρόμοια ποσοστά αποτεεσματικότητας με την ολική κολονοσκόπηση. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να πραγματοποιείται σε άτομα ηλικίας 50-74 ετών ανα 5 έτη ή ανά 10ετία όπως αναφέρεται στις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες, με την προυπόθεση ότι ανά έτος υποβάλλονται σε εξέταση κοπράνων. Μετά την ηλικία των 75 ετών, η απόφαση για συνέχιση προλήπτικής ενδοσκόπησης θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις συννοσηρότητες και τη βιολογική ηλικία του ασθενή.

Περιορισμένα είναι τα δεδομένα, με ολοένα και μεγαλύτερη αμφισβήτηση, σε ό,τι αφορα την αποτελεσματικότητα της ολικής κολονοσκόπησης στη μείωση της θνητότητας από ΚΠΕ-Ο αλλά και της επίπτωσης του με την ανεύρεση προκαρκινωματωδών καταστάσεων και την αποφυγή κακοήθους εξαλλαγής τους. Συστήνεται οι ασθενείς ηλικίας και πάλι 50-74 ετών, με καλή μέση ηλικία τα 55 έτη, να υποβάλλονται σε ολική κολονοσκόπηση και θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 10 χρόνια. Πλέον, λόγω της αύξησης των νέων περιστατικών σε μικρότερες ηλικίες, προτείνεται η πρώτη κολονοσκόπηση να γίνεται στα 45 έτη.

Γίνεται προσπάθεια ώστε να χρησιμοποιηθούν και α ενσωματωθούν στην καθ'ημέρα πράξη και άλλεςτεχνικές στον προληπτικό έλεγχο, τουλάχιστον σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς όπως η αξονική κολονογραφία (έλεγχος του παχέος εντέρου και του ορθού με αξονικό τομογράφο αφού πρώτα έχει γινει εισαγωγή αέρα μέσω του πρωκτού), εξέταση μεταλλαγμένου DNA στα κόπρανα, ενδοσκόπηση με κάψουλα.(7)

5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

5.1 Συμπτώματα

Τα συμπτώματα στον ΚΠΕ-Ο σχετίζονται με μεγάλες συνήθως μάζες ή με εκτεταμένη νόσο και δεν είναι ειδικά. Αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου, γενικευμένο ή εντοπισμένο κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, αδυναμία, ανεπάρκεια σιδήρου και αναιμία είναι τα συνηθέστερα συμπτώματα και ευρήματα σε ασθενείς με όγκους στο κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα και εξαρτώνται από τη θέση εντόπισης και το στάδιο της νόσου.(8)

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για να αξιολογηθεί η διαγνωστική ακρίβεια των συπτωμάτων(ειδικότητα, ευαισθησία, θετική και αρνητική προγνωστική αξία) στη διάγνωση του καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού, προέκυψε πως μόνο η παρουσια αίματος από το ορθό και η παρουσία μάζας στην κοιλιά έχουν ειδικότητα >95% συστήνοντας πως όποιο από αυτά τα συμπτώματα υπάρχει, υποδεικνύει την ύπαρξη καρκινώματος είτε στο παχύ έντερο είτε στο ορθό. (9)

Ασθενείς με περισσότερες της μίας, σύγχρονες πρωτοπαθείς εστίες έχουν την ίδια πρόγνωση με ασθενείς με μονήρη εστία. (8,9)

5.2 Διαγνωστική προσέγγιση

Η ενδοσκόπηση είναι η βασική διαγνωστική μέθοδος είτε ως σιγμοειδοσκόπηση(>35% των όγκων εντοπίζονται στο ορθοσιγμοειδές) ή πλήρης κολονοσκόπηση. Η ενδοσκόπηση έχει αρκετά πλεονεκτήματα όπως ακριβή εντοπισμό της βλάβης και λήψη βιοψίας της, ανεύρεση ταυτόχρονων καρκινωματωδών βλαβών και αφαίρεση πολυπόδων. Αν πριν το χειρουργείο δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί πλήρης κολονοσκόπηση τότε μπορεί να γίνει απλή τουλάχιστον ενδοσκόπηση του αριστερού κόλου και σε αυτήν την περίπτωση 3-6 μήνες μετά το χειρουργείο θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πλήρης κολονοσκόπηση. Η αξονική κολονογραφία ή η εικονική κολονοσκόπηση δεν θεωρούνται ακόμη εξετάσεις εκλογής αλλά θεωρούνται σημαντικές για τον ακριβή προσδιορισμό της θέσης του όγκου αλλά και της παρουσίας σύγχρονων βλαβών.

Όγκοι με περιφερική εντόπιση<=15cm από τον πρωκτικό δακτύλιο(όπως έχει μετρηθεί από ορθοσιγμοειδοσκόπηση) θεωρούνται όγκοι του ορθού και οι πιο απομακρυσμένοι όγκοι από το δακτύλιο θεωρούνται ως όγκοι παχέος εντέρου. Όγκοι σε απόσταση <5cm, 5-10cm και 10-15cm από το δακτύλιο θεωρούνται ως κατωτέρου ορθού, μέσου ορθού και ανωτέρου ορθού αντίστοιχα.(7)

6 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ

Αμέσως μετά τη διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας, πραγματοποιούνται η κλινική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις και απεικονιστικός έλεγχος για τον αποκλεισμό ενδεχόμενης μεταστατικής νόσου. Από την κλινική εξέταση μπορεί να αναδειχθεί οργανομεγαλία(ηπατομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια), ασκίτης και/ή σύγχρονοι όγκοι (κυρίως σε γυναίκες σε περιπτώσεις όγκων μαστού, ωοθηκών, ενδομητρίου). Τα ηπατικά ένζυμα ελέγχονται πάντα προεγχειρητικά ακόμη και αν δεν αναμένονται πάντοτε παθολογικά σε ηπατική μεταστατική νόσο. Χρήσιμος, επίσης, μπορεί να είναι ο υπερηχογραφικός έλεγχος άνω κοιλίας αν και η αξονική τομογραφία κοιλίας είναι πιο ειδική για την ανάδειξη μεταστατικής νόσου. Ωστόσο, η αξονική τομογραφία έχει μικρή ειδικότητα σε ότι αφορά τις περιτοναικές εμφυτεύσεις. Το κλινικό όφελος από την αξονική τομογραφία θώρακος είναι αμφισβητούμενο γι'αυτό και δεν συστήνεται η πραγματοποίηση της. (10)

Η προεγχειρητική εκτίμηση του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου(CEA) ενδείκνυται όχι για τη διάγνωση της νόσου(λόγω χαμηλής ειδικότητας κι ευαισθησίας της εξέτασης αυτης) αλλά συγκριτικά για τη μετεγχειρητική παρακολούθηση. Η αυξημένη τιμή του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου ένα μήνα μετά τη χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι ενδεικτική εμμένουσας νόσου.(11)

Η χειρουργική σταδιοποίηση περιλαμβάνει την αξιολόγηση πιθανών ηπατικών μεταστάσεων, τη λεμφαδενική διασπορά καθώς και την έκταση του όγκου στο τοίχωμα του εντέρου και γειτονικές ανατομικά δομές. Για την αξιόπιστη σταδιοποίηση της λεμφαδενικής διασποράς θα πρέπει να έχουν εξαιρεθεί δώδεκα (12) λεμφαδένες τουλάχιστον. Μάλιστα έχει φανεί πως είναι καλύτερη η πρόγνωση του ασθενούς αν τουλάχιστον δεκατέσσερις (14) λεμφαδένες έχουν εξαιρεθεί και κανένας από αυτούς δεν είναι μεταστατικά διηθημένος.(12)

Στον τοπικά εκτεταμένο καρκίνο ορθού το ενδοορθικό υπερηχογράφημα μπορεί να δώσει

σημαντικές πληροφορίες ειδικά σε ασθενείς που μπορούν να αντιμετωπιστούν με τοπική εκτομή. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία είναι η εξέταση εκλογής για τη σταδιοποίηση της νόσου. Ο προσδιορισμός του σταδίου, της εξωτοιχωματικής φλεβικής διήθησης και η αποστασή του όγκου από το περιμετρικό όριο αποτελούν βασικούς προγνωστικούς παράγοντες για την πιθανότητα είτε τοπικής υποτροπής είτε απομακρυσμένων μεταστάσεων. Παράλληλα, και η ποζιτρονική τομογραφία (PETscan)συστήνεται για την καλύτερη σταδιοποίηση ασθενών όπου ο βασικός έλεγχος δεν δίνει βέβαια αποτελέσματα. Ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών. δεν προσφέρει κάτι παραπάνω στην επιλογή θεραπείας. (10)

6.1 Καρκίνος παχέος εντέρου

6.1.1 Αξιολόγηση κινδύνου

Η πρόγνωση του καρκίνου παχέος εντέρου σχετίζεται άμεσα με το παθολογοανατομικό στάδιο TNM συμπεριλαμβανομένου του βαθμού διήθησης του τοιχώματος του εντέρου αλλά και της λεμφαδενικής διασποράς. Ωστόσο, και άλλοι παράγοντες όπως η λεμφαγγειακή, περινευρική ή περιαγγειακή διασπορά, η φλεγμονώδης αντίδραση πέριξ ή εντός του όγκου αλλά και η διήθηση των εγχειρητικών ορίων φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο. Δείκτες φτωχής πρόγνωσης είναι και η απόφραξη ή διάτρηση του εντέρου. Αυξημένα επίπεδα καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA) καθώς και CA19-9 σχετίζονται με αρνητική πρόγνωση.(13)

Η αξιολόγηση του κινδύνου υποτροπής είναι σημαντική για τον κάθε ασθενή για να προταθεί και μετεγχειρητική θεραπεία με στόχο τη μείωση της υποτροπής και του θανάτου. Ειναι γνωστό πως η μετεγχειρητική θεραπεία μειώνει κατά 3-5% τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς σταδίου II μόνο με χορήγηση 5-FU και κατά 10-15% σε ασθενείς σταδίου III με φλουοροπυριμιδίνες μόνο και ένα επιπλέον 4-5% όφελος με πλατινούχους συνδυασμούς. Η κάθε επιλογή συμπεριλαμβανομένης και της απλής παρακολούθησης θα πρέπει να συζητείται με τον ασθενή και τους οικείους του λαμβάνοντας υπόψιν τις τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και του όγκου του.

Σε γενικές γραμμές, η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία συστήνεται σε ασθενείς σταδίου III ή και σε ασθενείς σταδίου II υψηλού κινδύνου. Η 5ετής επιβίωση μετά τη χειρουργική παρέμβαση είναι αντίστοιχα:

(1)85-95% στάδιο I

(2)60-80% στάδιο II

(3)30-60% στάδιο III

Το εύρος των ανωτέρω ποσοστών αντανακλά τις διαφορές στην πρόγνωση ανάλογα με τον υπότυπο της ιστολογικής εικόνας του ογκου καθώς και τα βιολογικά χαρακτηριστικά του.(7)

Ο πιο πολλά υποσχόμενος παράγοντας κινδύνου είναι η απουσία του χρωμοσώματος 18q (απουσία του 18qαποτελεί αρνητικό στοιχείο για την πρόγνωση του ασθενούς) και το statustou MSI/MMR(απουσία μικροδορυφορικής αστάθειας είναι θετικό στοιχείο για την πρόγνωση). Πιο συγκεκριμένα, η αξιολόγηση της μικροδορυφορικής αστάθειας μπορεί να είναι αρκετά χρήσιμη για την ανίχνευση μιας κατηγορίας ασθενών σταδίου II(10-15%) που έχουν πολυ μικρό κίνδυνο υποτροπής και ελάχιστο όφελος από τη χημειοθεραπεία. Στο στάδιο III ο ρόλος του προσδιορισμού του MSI δεν είναι ξεκάθαρος. Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σε ότι αφορά το όφελος από θεραπεία με φλουοροπυριμιδίνες ενώ δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα στη θεραπεία με οξαλιπλατίνα. Για αυτό δεν κρίνεται σκόπιμος ο προσδιορισμός του MSI σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται να χορηγηθεί πλατινούχος συνδυασμός.(14)

Η γενική οδηγία είναι ότι οι ασθενείς σταδίου III θεωρούνται υψηλού κινδύνου αν ισχύει μία τουλάχιστον από τις παρακάτω συνθήκες: εξαιρέσιμοι λεμφαδένες<12, όγκος χαμηλής διαφοροποίησης, παρουσία αγγειακής, λεμφαγγειακής ή περινευρικής διασποράς, όγκος με διάτρηση ή απόφραξη και στάδιο pT4.(7)

6.1.2 Θεραπεία τοπικά εκτεταμένης νόσου

Ο στόχος της χειρουργικής παρέμβασης είναι η ευρεία εκτομή της περιοχής του εντέρου που νοσεί καθώς και η εξαίρεση των λεμφαδένων (κεντρικά και περιφερικά). Κατά το χειρουργείο θα πρέπει να εκτέμνεται τμήμα εντέρου 5cm περιξ του όγκου αν και συχνά απαιτείται εκτομή μεγαλύτερης περιοχής λόγω της υποχρεωτικής απολίνωσης της αγγειακής παροχής. Σταδιακά η λαπαροσκοπική προσέγγιση αρχίζει να κερδίζει έδαφος ειδικά σε ό,τι αφορά όγκους, που εντοπίζονται στο αριστερό τήμα του παχέος εντέρου (αριστερό κόλον). Αντίθετα, ξεκάθαρο όφελος δεν φαίνεται να υπάρχει στην περίπτωση των όγκων που εντοπίζονται δεξιά, αφού η αναστόμωση απαιτεί λαπαροτομία. Έχει φανεί πως τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της λαπαροσκοπικής μεθόδου είναι παρόμοια με την κλασική ανοιχτή επέμβαση. Τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής εξαίρεσης του όγκου σε σχέση με τη συμβατική χειρουργική παρέμβαση είναι: ο μειωμένος πόνος, η μειωμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και η μειωμένη παράταση του μετεγχειρητικού ειλεού. Ωστόσο, η λαπαροσκοπική μέθοδος, θα πρέπει να προτιμάται μόνο αν πληρούνται τα παρακάτω κριτήρια: (1) έμπειρος τεχνικά χειρουργός, (2) απουσία σοβαρών συμφύσεων από παλαιότερο χειρουργείο στην κοιλιά, (3) τοπικά περιορισμένη νόσος και (4) απουσία εικόνας απόφραξης ή διάτρησης.

Για όγκους που αποφράσσουν, η χειρουργική εξαίρεση μπορεί να γίνει σε ένα ή δύο στάδια. Στην περίπτωση της αποκτάστασης σε δύο στάδια έχουμε είτε εκτομή τμήματος κόλου ή τεχνική Hartmann με δημιουργία κολοστομίας και σύγκλειση σε δεύτερο χρόνο. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει υφολική κολεκτομή και ειλεοορθική αναστόμωση ή σε κάποιες επιλεγμένες περιπτώσεις τμηματική εκτομή. Στην περίπτωση απόφραξης δεξιά η θεραπεία συνίσταται σε εξαίρεση του τμήματος που πάσχει και άμεση αναστόμωση. (7)

Θεραπεία ανάλογα με το στάδιο

Σταδιο 0 (TisN0 M0)

Θεραπευτικές επιλογές:

(1)τοπική εκτομή ή απλή πολυπεκτομή

(2) Enbloc εκτομή

Στάδιο I (T1-2 N0 M0)- (παλιά σταδιοποίηση Duke'sA, Astler-CollerA+B1)

Ευρεία χειρουργική εκτομή με αναστόμωση χωρίς να απαιτείται μετεγχειρητική χημειοθεραπεία

Στάδιο II A, B, C(T3 N0 M0, T4a,b N0 M0)

(1)Ευρεία εκτομή και αναστόμωση

(2)Στους υψηλού κινδύνου ασθενείς θα πρέπει αν λαμβάνεται υπόψη η μετεγχειρητική θεραπεία

Σταδιου III(T, N1-2, M0)

(1) Ευρεία εκτομή και αναστόμωση
(2) Μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με συνδυασμό οξαλιπλατίνας και φλουοροπυριμιδίνης. FOLFOX/XELOX θα πρέπει να προτιμώνται σε σχέση με FLOX. Όταν αντενδείκνυται η χορήγηση οξαλιπλατίνας, προτιμάται η χορήγηση μονοθεραπείας με ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση φλουροπυριμιδίνης σε σχέση με το συνδυασμό 5FU/LV. (7)

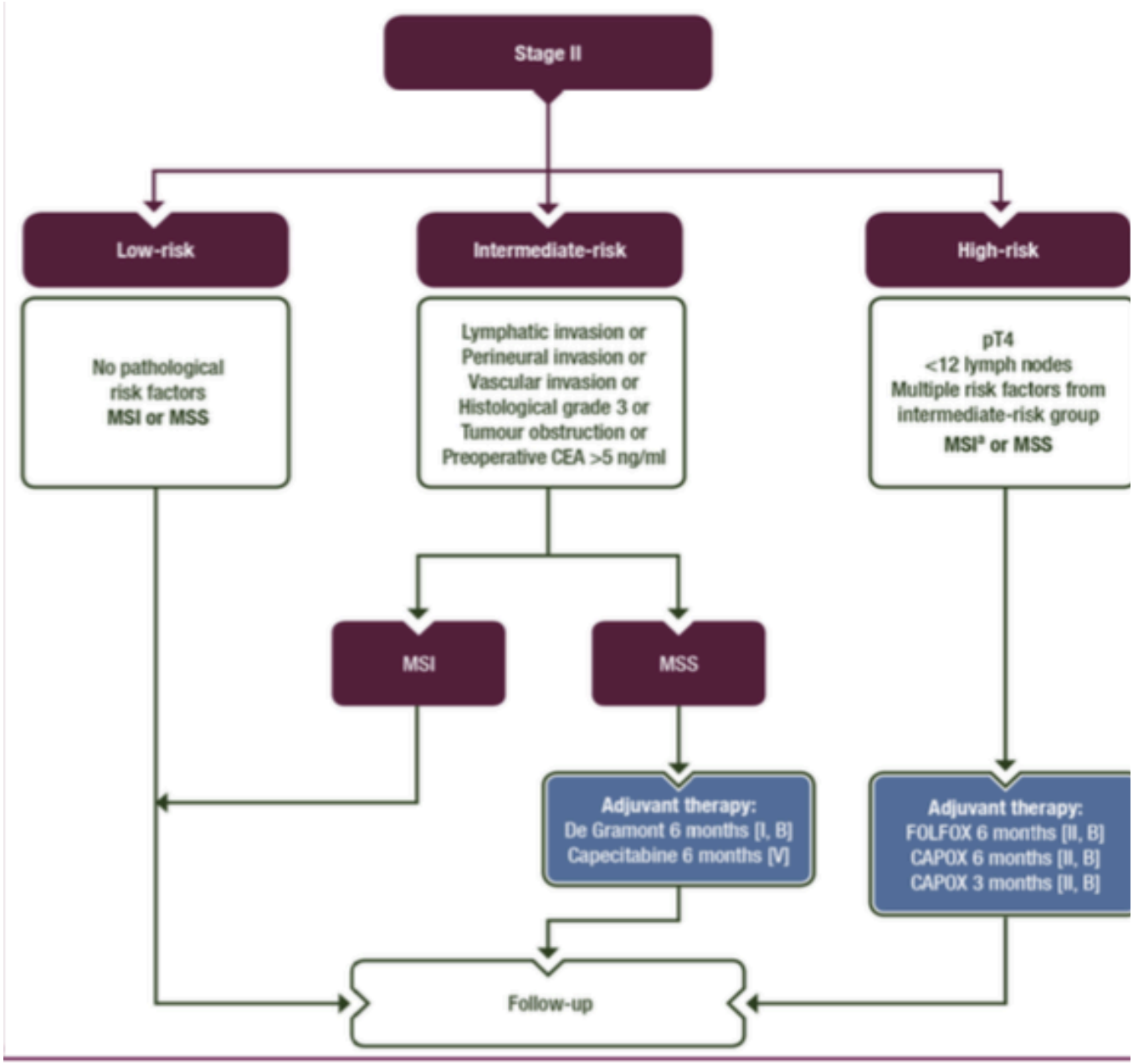
6.1.3 Επικουρική χημειοθεραπεία

Η απόφαση για το αν ο ασθενής θα λάβει ή όχι επικουρική χημειοθεραπεία καθορίζεται από το στάδιο της νόσου. Έτσι, ασθενείς με νόσο σταδίου I και ασθενείς με όγκους MSI-H θεωρούνται χαμηλού κινδύνου και δεν χρήζουν μετεγχειρητικής θεραπείας. Για ασθενείς με χαμηλού κινδύνου σταδίου II νόσο, μπορεί να μην χορηγηθεί επικουρική χημειοθεραπεία ή μπορεί να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο χορήγησηςcapecitabine ή 5FU/Leucovorin(LV). Αντίθετα, οι ασθενείς με όγκους υψηλού κινδύνου σταδίου II (δηλαδή οι όγκοι με τα προαναφερθέντα αρνητικά χαρακτηριστικά) θα πρέπει να εκτιμηθούν για να λάβουν χημειοθεραπεία με 5FU/LV, CAPECITABINE, FOLFOX, CAPEOX. (15, 16). Για ασθενείς με χαμηλού κινδύνου σταδίου III νόσο προτιμάται η χορήγηση επικουρικής θεραπείας με 3 μήνες CAPEOX ή 3-6 μήνες FOLFOX. Άλλες επιλογές είναι η μονοθεραπεία με capecitabine ή 5FU/LV, σε περιπτώσεις όπου η πλατίνα δεν θεωρείται ιδανική επιλογή. (15, 16, 17) Τέλος για τους ασθενείς με υψηλού κινδύνου σταδίου III νόσο, το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα είναι 6 μήνες FOLFOX ή 3-6 μήνες CAPEOX.(15, 16, 18)

6.1.3.1 Νόσος σταδίου II

Η επίδραση της επικουρικής θεραπείας σε όγκους σταδίου II έχει μελετηθεί αρκετά. Αποτελέσματα από μεταανάλυση του 2015(19) έδειξαν πως το 5 ετές διάστημα ελεύθερο υποτροπής σε ασθενείς σταδίου II που δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία έφτανε το 81.4% έναντι 79.4% σε όσους έλαβαν. Αντίθετα, από τη μελέτη QUASAR(20) φάνηκε μία μικρή υπεροχή αλλά στατιστικά σημαντική σε ασθενείς σταδίου II που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία με 5FU/LV. Το όφελος της οξαλιπλατίνας στους ασθενείς αυτούς είναι αρκετά σημαντικό να αξιολογηθεί. Σε υποανάλυση της μελέτης MOSAIC δεν φάνηκε

σημαντικό όφελος από τη χορήγηση FOLFOX έναντι 5FU/LV σε ασθενείς με νόσο σταδίου II, σε διάστημα 6 μηνών, αλλά ούτε και σε διάστημα 10ετίας (79.5% έναντι 78.4%, p=0.258). (21) Επίσης, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη βάση δεδομένων SEER, μία ανάλυση του 2002 δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην 5 ετή επιβίωση σε ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία έναντι αυτών που δεν έλαβαν καθόλου.(22) Η απόφαση αυτή θα πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται ξεχωριστά για τον κάθε ασθενή από το θεράποντα ογκολόγο.



Εικόνα 1: Αλγόριθμος θεραπείας νόσου σταδίου ΙΙ

6.1.3.2 FOLFOX και 5FU/LV

Η ευρωπαική μελέτη MOSAIC συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του folfox και του 5FU/LV ως επικουρική θεραπεία σε 2246 ασθενείς με πλήρως εξαιρέσιμη νόσο σταδίου II και III. Η μελέτη είχε μέσο χρόνο παρακολούθησης, τους 9.5 μήνες. Για ασθενείς με νόσο σταδίου III , το DFS, το διάστημα ελεύθερο νόσου στα 5 χρόνια έφτανε το 58.9% για τους ασθενείς που είχαν λάβει 5FU/LV έναντι 66.4% για εκείνους που είχαν λάβει FOLFOX. Αντίστοιχα, σημαντικά υψηλότερη ήταν και η ολική επιβίωση στη δεκαετία. Αν και η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν πλατινούχο συνδυασμό (12.4% σε όσους έλαβαν πλατίνα έναντι 0.2% σε όσους δεν έλαβαν), τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ασφάλειας, έδειξαν σταδιακή αποκατάσταση και επαναφορά της αρχικής λειτουργικότητας των ασθενών.(15, 16)

Παράλληλα, ανάλυση από 5 βάσεις δεδομένων, έδειξε πως η προσθήκη οξαλιπλατίνας στο σχήμα 5FU/LV έδωσε σημαντικό προβάδισμα επιβίωσης σε ασθενείς με νόσο σταδίου III. Επίσης, η μελέτη ACCENT με 12233 ασθενείς έδειξε όφελος στη νόσο σταδίου III από την προσθήκη της πλατίνας.(23)

Η πολυκεντρική μελέτη IDEA(17) διερεύνησε το χρονικό διάστημα απου θα πρέπει να δίνεται η επικουρική θεραπεία με FOLFOX ή CAPEOX ώστε να μειωθούν τα ποσοστά νευροπάθειας. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 12834 ασθενείς από 6 παράλληλα διενεργούμενες μελέτες, φάσης III, με μέσο διάστημα παρακολούθησης τους 39 μήνες. Τα ποσοστά νευροπάθειας, grIII, βρέθηκαν σαφώς μειωμένα στους ασθενείς που έλαβαν την πλατίνα για 3 μήνες έναντι των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο για 6 μήνες. Στο γενικό πληθυσμό, δεν φάνηκαν σημαντικά αποτελέσματα από τη χορήγηση πλατίνας για 3 ή 6 μήνες, στο τριετές διάστημα ελεύθερο νόσου(74.6% για τους 3 μήνες θεραπεία έναντι 75.5 % για τους 6 μήνες. ωστόσο, σε διάφορες υποομάδες έδωσε αποτελέσματα.

Στους ασθενείς με νόσο T1-3, N1 δεν προέκυψε ανωτερότητα από τη χορήγηση θεραπείας για 3 μήνες έναντι των 6 μηνών, τόσο για το capeox όσο και το FOLFOX. Αντίστοιχα, στους ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου (T4 και/ή N2) δεν φάνηκε κατωτερότητα ανάμεσα στους 3 με 6 μήνες θεραπείας με capeox. Όμως, για την ομάδα του FOLFOX, οι 3 μήνες θεραπείας φάνηκαν να μην έχουν ισότιμα αποτελέσματα με τους 6 μήνες θεραπείας.

Δεν υπάρχουν ακόμη δεδομενα υπερ της χορήγησης βιολογικών παραγόντων στη μετεγχειρητική θεραπεία. Όσες μελέτες έχουν γίνει τόσο για το bevacizumab (NSABPC-08, AVANT) όσο και για το cetuximab(NCCTGNO147, PETACC-8) δεν έχουν δώσει θετικά αποτελέσματα πιθανά λόγω διαφορετικής βιολογικής συμπεριφοράς της πρώιμης και της μεταστατικής νόσου.

6.1.3.3 CAPEOX-CAPECITABINE

Η μονοθεραπεία με καπεσιταμπίνη στην επικουρική θεραπεία ασθενών με νόσο σταδίου III φάνηκε να είναι σχεδόν ισότιμη με τη θεραπεία με 5FU/LV όσον αφορά το διάστημα ελεύθερο νόσου και την ολική επιβίωση.(24)

Επίσης, στη μελέτη NO16968, η καπεσιταμπίνη σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα έδειξε βελτιωμένο τριετές διάστημα ελεύθερο νόσου έναντι της θεραπείας με 5FU/LV (73\% έναντι 67%,p=0.04). Άλλη μελέτη φάσης III που συνέκρινε σε 408 ασθενείς με σταδίου III ή υψηλού κινδύνου σταδίου II νόσο, τη δραστικότητα του CAPEOX έναντι του FOLFOX , δεν είχε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στο διάστημα ελεύθερο νόσου και την ολική επιβίωση.(18, 25)

Επειδή, όπως αναφέρθηκε και προηγούμενα η μελέτη IDEA έδειξε πως η τρίμηνη αγωγή μετεγχειρητικά με CAPEOX είχε ανάλογα αποτελέσματα με την 6μηνη χορήγηση αλλά και επιπλέον με χαμηλότερα ποσοστά τοξικότητας από την πλατίνα, η συνιστώμενη, πλέον, θεραπεία είναι 3 μήνες μετεγχειρητικά CAPEOX για τους ασθενείς με χαμηλού κινδύνου νόσο και 3-6 μήνες για τους ασθενείς με υψηλού κινδύνου, σταδιου III καρκίνο παχέος εντέρου.(17)

Εικόνα 2: Αλγόριθμος θεραπείας νόσου σταδίου III

6.2 Καρκίνος ορθού

Ο καρκίνος του ορθού αποτελεί μία ξεχωριστή οντότητα από τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Αποτελεί περίπου το 35% του συνόλου των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου , με 15-25 νέα περιστατικά /100000 άτομα πληθυσμό και μέση ηλικία διάγνωσης τα 70 έτη.

Μάλιστα, φαίνεται πως και οι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι διαφορετικοί από αυτούς για τον καρκίνο παχέος εντέρου. Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος, η κεντρική παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ είναι κάποιοι από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου.

Η διάγνωση στηρίζεται σε σημαντικό βαθμό στην κλινική εξέταση (δακτυλική εξέταση) και την ορθοσκόπηση-κολονοσκόπηση. Αρκετά χρήσιμο είναι και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, εφόσον πραγματοποιείται από εξειδικευμένο προσωπικό.

6.2.1 Τοπική ή τοπικά εκτεταμένη νόσος

Θεραπεία με βάση τον κίνδυνο

(1) cT1 N0(low grade)

Η συνιστώμενη μέθοδος θεωρείται η τοπική εκτομή (όπως η διορθική ενδοσκοπική εκτομή, TEM) μόνο για τους ασθενείς πρώιμης νόσου ενώ μπορεί να θεωρηθεί και σαν πιθανή επιλογή και σε πιο προχωρημένη νόσο αλλά στους ασθενείς υψηλού διεγχειρητικού κινδύνου και μετά από συζήτηση με τον ασθενή.(28, 29)

Η διορθική ενδοσκοπική εκτομή (TEM) επιτρέπει μια πιο ακριβή enbloc εκτομή έναντι της απλής τοπικής εκτομής με δυνητικά καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα. Δεδομένου ότι η τοπική υποτροπή μετά από τοπική εκτομή εμφανίζεται συνήθως στην κοίτη του όγκου, θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ενδεχόμενη η συμπληρωματική θεραπεία με συνδυασμό μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας-ακτινοθεραπείας μετά από τοπική εκτομή χωρίς καθαρά όρια. Ωστόσο, καθώς δεν έχει αποδειχθεί το όφελος αυτό, η TEM παραμένει η μόνη επιλογή. Η τοπική ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική της τοπικής εκτομής είτε μόνη της ή συνδυασμένη με χημειοθεραπεία, χωρίς δηλαδή να έχει προηγηθεί χειρουργική εξαίρεση.(30)

(*2) Πρώιμος καρκίνος ορθού-για τον οποίο δεν ενδείκνυται η τοπική εκτομή(cT1-cT2, cT3a/b, N0, μεσοορθική περιτονία(-), EMVI(-))*

Λόγω αυξημένου κινδύνου υποτροπής αλλά και μεταστατικής διήθησης των μεσοορθικών λεμφαδένων και πάλι εδώ η TEM θεωρείται ως η καλύτερη επιλογή.

Απαραίτητη προυπόθεση είναι η εξαίρεση του μεσοορθικού λίπους αλλά και όλων των λεμφαδένων που βρίσκονται μέσα σε αυτό.

Σε σπάνιες περιπτώσεις θα μπορούσε ως εναλλακτική να χρησιμοποιηθεί και η τοπική εκτομή ιδίως σε γηριατρικούς ασθενείς και ασθενείς υψηλού διεγχειρητικού κινδύνου.(31)

Για cT2 όγκους <4cm η τοπική εκτομή μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή μετά από συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, μπορεί να θεωρηθεί εναλλακτική αντιμετώπιση έναντι της επέμβασης στην κοιλιακή χώρα στην προσπάθεια διατήρησης της λειτουργικότητας ορθού/πρωκτού μετά το χειρουργείο. Παρα ταύτα δε συστήνεται πέρα από κλινικές μελέτες παρά μόνο σε ιδιαίτερα εύθραυστους ασθενείς, αυξημένου διεγχειρητικού κινδύνου.(32)

(3)Τοπικά εκτεταμένοι όγκοι [cT3a/b, σφιγκτήρες(-), μεσοορθική περιτονία(-) ή cT3a/b σε μέσο και ανώτερο ορθό, cN1-N2, EMVI(-)]

Η χορήγηση προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας ή χημειοακτινοθεραπεία ή βραχέος σχήματος ακτινοθεραπείας σε περιπτωση θετικών λεμφαδένων (N+) από την προεγχειρητική μαγνητική με πρωτόκολλο ορθού παραμένει θέμα προς συζήτηση καθώς δεν είναι τόσο μεγάλη η ακρίβεια στην πρόγνωση της νόσου μόνο από την εκτίμηση της λεμφαδενικής νόσου στη μαγνητική τομογραφία. Τα δεδομένα δείχνουν πως μια σωστή εκτομή TME και αφαίρεση των μεσοορθικών λεμφαδένων enbloc μπορεί να ελαχιστοποιήσει το ενδεχόμενο τοπικής υποτροπής(30, 33, 35).

(*4)Τοπικά εκτεταμένοι όγκοι ορθού (>cT3b, EMVI +)*

Οι θεραπευτικές αποφάσεις θα πρέπει να λαμβάνονται με βάση τη μαγνητική κοιλίας με πρωτόκολλο ορθού ώστε να καθορίζεται η απόσταση από το CRM(<1mm), το EMVI αλλά και το κλινικό και αοεικονιστικό στάδιο της νόσου(T3c/T3d).(36) Για εξαιρέσιμους όγκους όπου από τη μαγνητική δεν υπάρχει ένδειξη για R1/R2 χειρουργείο, δηλαδή με πιθανά διηθημένα χειρουργικά όρια, δεν κρίνεται απαραίτητη η προεγχειρητική θεραπεία για μείωση φορτίου νόσου αλλά η TME μπορεί να προσφέρει ίαση. Ο στόχος τόσο της χημειοακτινοθεραπείας όσο και του μικρού σχήματος ακτινοθεραπείας είναι η ελαχιστοποίηση τοπικης υποτροπής, χωρίς τα μέχρι τώρα δεδομένα να έχουν δείξει διαφορά ανάμεσα στις δύο επιλογές.(37)

(5)*Όγκοι με επαπειλούμενο όριο εκτομής.*

Η μαγνητική πυέλου με πρωτόκολλο ορθού είναι μία εξέταση που μπορεί να προβλέψει ποιοι όγκοι θα μπορούσαν να εξαιρεθούν χωρίς να εξαιρεθούν και άλλαόργανα, επιπλέον του πάσχοντος τμήματος του παχέος εντέρου είτε διότι ο όγκος διηθεί παρακείμενα όργανα είτε γιατί φαίνεται να έρχεται σε επαφή με τη μεσοορθική περιτονία. Σε οποιαδήποτε από τις ανωτέρω περιπτώσεις κρίνεται αναγκαία η χορήγηση προεγχειρητικής θεραπείας. Σε αντίθετη περίπτωση ή ακόμη και σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στη θεραπεία αυξάνονται οι πιθανότητες για R1 ή R2 εκτομή. Κάπου εδώ έχει φανεί πως έχει αρκετά θετικά αποτελέσματα και αυξάνει την πιθανότητα για R0 εκτομή ο συνδυασμός χημειοακτινοθεραπείας έναντι της ακτινοθεραπείας μόνο.

6.2.2 Επιλογή της κατάλληλης προεγχειρητικής θεραπείας.

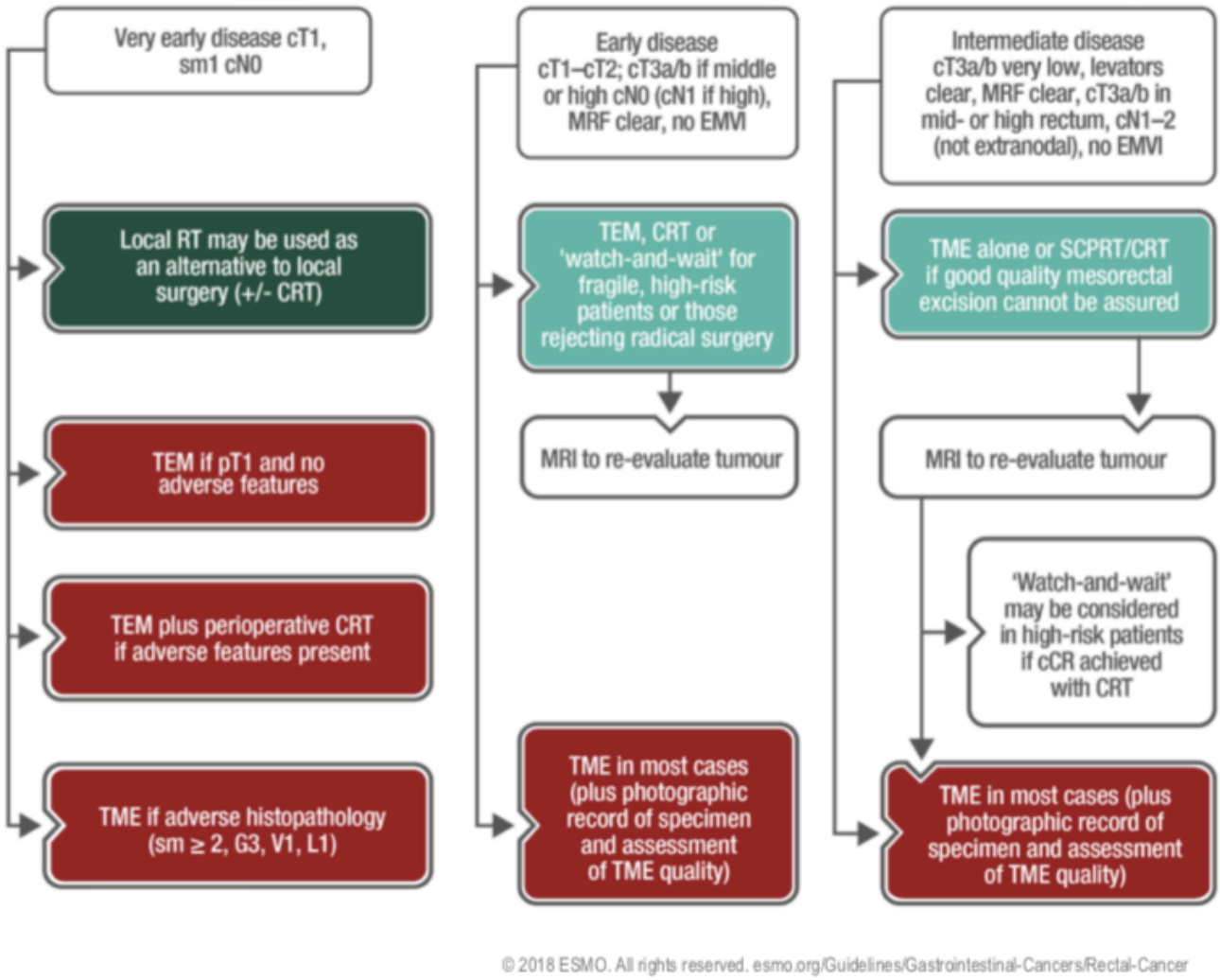
Υπάρχουν δύο διαφορετικά σχήματα προεγχειρητικής θεραπείας:

A. Το βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας με 25Gy συνολική δόση ακτινοβολίας σε 5 συνεδρίες(5χ5) μετά το οποίο ακολουθεί άμεσο χειρουργείο(<10 ημέρες). Το ίδιο σχήμα βέβαια μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και με μεγαλύτερο διάστημα έως τη χειρουργική παρέμβαση με παρόμοια οφέλη ως προς το ογκολογικό αποτέλεσμα (37)

B. Το μακρύ σχήμα χημειοακτινοθεραπείας με 45-50 Gy σε25-28 συνεδρίες και μια δόση 5.4 Gy σε 3 συνεδρίες όταν απειλείται από τη νόσο το όριο εκτομής (<2mmστην απεικόνιση).

Δεν είναι ακριβώς προσδιορισμένη η επιλογή βραχέος ή μακρού σχήματος προεγχειρητικής θεραπείας, ανάλογα με το TNM, αλλά η απόφαση για προεγχειρητική θεραπεία κυρίως βασίζεται σε δείκτες όπως η απόσταση από το περιμετρικό όριο εκτομής και η πιθανότητα για R0 εκτομή (38). Ωστόσο, αρκετά πλέον δεδομένα δείχνουν πως συκρίσιμα αποτελέσματα σε ότι αφορά το ελεύθερο νόσου διάστημα και τη R0 εκτομή προκύπτουν είτε με το βραχύ είτε με το μακρύ σχήμα ακτινοθεραπείας αν αυτό ακολουθηθεί από χορήγηση χημειοθεραπείας με συνδυασμό oxaliplatin-5FU-Leucovorin πριν το χειρουργείο (39). Νεότεροι μοριακοί παράγοντες δεν έχουν δείξει σημαντικά αποτελέσματα στην προεγχειρητική θεραπεία, ενώ όπως φάνηκε από αρκετές μεταναλύσεις και η προσθήκη μόνο στο μακρύ σχήμα ακτινοθεραπείας oxaliplatinοδηγεί σε μικρή αύξηση στο διάστημα ελεύθερο νόσου αλλά με σημαντική τοξικότητα. (40,41) Γι'αυτό το λόγο και προτιμήθηκε η επιλογή συνεχούς έγχυσης 5FU ή capecitabine.

Οι όγκοι που εντοπίζονται στο ανώτερο τμήμα του ορθού (>12εκ από τον πρωκτικό δακτύλιο) δεν έχει φανεί να ωφελούνται από την προεγχειρητική θεραπεία και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως και ο καρκίνος παχέος εντέρου.(42)



Εικόνα 3: Αλγόριθμος θεραπείας καρκίνου ορθού

6.2.3 Η προσθήκη της οξαλιπλατίνας

Στην προσπάθεια βελτίωσης των αποτελεσμάτων της προεγχειρητικής θεραπείας, αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να δείξουν το όφελος από την προσθήκη οξαλιπλατίνας. Στη μελέτη STAR-01 δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες που είτε έλαβαν είτε όχι με την οξαλιπλατίνα σαφή, ωστόσο, αύξησης της τοξικότητας gr 3και 4 στην ομάδα της οξαλιπλατίνας. (42)

Ανάλογα αποτελέσματα και από τη μελέτη ACCORD, όπου τα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης ήταν παρόμοια ανάμεσα σε αυτούς που έλαβαν CAPEOX έναντι μονοθεραπείας με καπεσιταμπίνη(19.2% έναντι 13.9%, p=0.09). Ωστόσο, οι ασθενείς στην ομάδα της οξαλιπλατίνας με υψηλή δόση ακτινοβολίας είχαν υψηλότερο ποσοστό ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου τη στιγμή του χειρουργείου. (43) Άλλη μελέτη φάσης III δεν έδωσε σημαντικό όφελος από την προσθήκη πλατίνας παράλληλα με καπεσιταμπίνη και ακτινοθεραπεία.(44)

Έτσι, και δεν συστήνεται η χορηγηση της πλατίνας στο προεγχειρητικό στάδιο.

6.2.4 Προσθήκη στοχευμένων παραγόντων

Η μελέτη φάσης II, EXPERT-C αξιολόγησε την προσθήκη cetuximab στην ακτινοθεραπεία σε 165 ασθενείς. Οι ασθενείς λάμβαναν CAPEOX ακολουθούμενο από capecitabine/RT και CAPEOX στη μετεγχειρητική θεραπεία με προσθήκη ή μη cetuximab. Προέκυψε σημαντικό όφελος σε ασθενείς με KRASexon 2/3 wildtype. (45) Ωστόσο, δεν φάνηκε σημαντική διαφορά στην πλήρη ανταπόκριση και άλλες ακόμη μελέτες φάσης II δεν έχουν κατορθώσει να δώσουν θετικά αποτελέσματα.(46,47)

Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙ SAKK 41/07 αξιολόγησε την προσθήκη panitumumab στο προεγχειρητικό στάδιο, όπου ένα ποσοστό 53% των ασθενών που έλαβαν panitumumab έναντι 32% όσων δεν έλαβαν είχε σχεδόν πλήρη ανταπόκριση, αλλά με σημαντικά όμως ποσοστά τοξικότητας.(48)

6.2.5 Εισαγωγική χημειοθεραπεία

Αρκετές μικρές μελέτες έχουν προσπαθήσει να δείξουν όφελος από τη χορήγηση χημειοθεραπεία πριν τη χημειοκτινοθεραπεία του προεγχειρητικού σταδίου.(49-51) Στην ισπανική μελέτη GCR-3, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν CAPEOX πριν από τη χορήγηση ακτινοθεραπείας με καπεσιταμπίνη. Τα αποτελέσματα στην ανταπόκριση ήταν παρόμοια με μειωμένα ωστόσο ποσοστά τοξικότητας από τη θεραπεία.(52)

Παράλληλα, μελέτη φάσης ΙΙ τυχαιοποίησε τους ασθενείς να λάβουν εισαγωγική χημειοθεραπεία με FOLFOX. Τα αποτελέσματαόσον αφορά την ανταπόκριση δεν ήταν σημαντικά αλλά παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά τοξικότητας. (53)

Πιθανό όφελος από την εισαγωγική χημειοθεραπεία μπορεί να φανεί σε ασθενείς με ολιγομεταστατική νόσο, είτε σε ασθενείς όπου ο στόχος είναι να αποφευχθεί η δημιουργία στομίας και σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο.

6.2.6 Προεγχειρητική χημειοθεραπεία χωρίς χημειοακτινοθεραπεία

Στη μελέτη φάσης ΙΙ με 60 ασθενείς με καρκίνο ορθού, σταδίου ΙΙ/ΙΙΙ(εξαιρέθηκαν οι T4b) αξιολόγησαν την πιθανότητα για R0 εκτομή μετά από χημειοθεραπεία με FOLFOX και bevacizumab ήcetuximab και φάνηκε πως επιτεύχθηκε σε ποσοσστό 98.3%.(54)

Η μελέτη φάσης ΙΙΙ FOWARC, συνέκρινε την προεγχειρητική χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοβολία και έδειξε πως η χορήγηση FOLFOX χωρίς ακτινοβολία σχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης από σχήματα που περιελάμβαναν

ακτινοβολία.(55)

6.2.7 Αξιολόγηση ανταπόκρισης στην προεγχειρητική θεραπεία

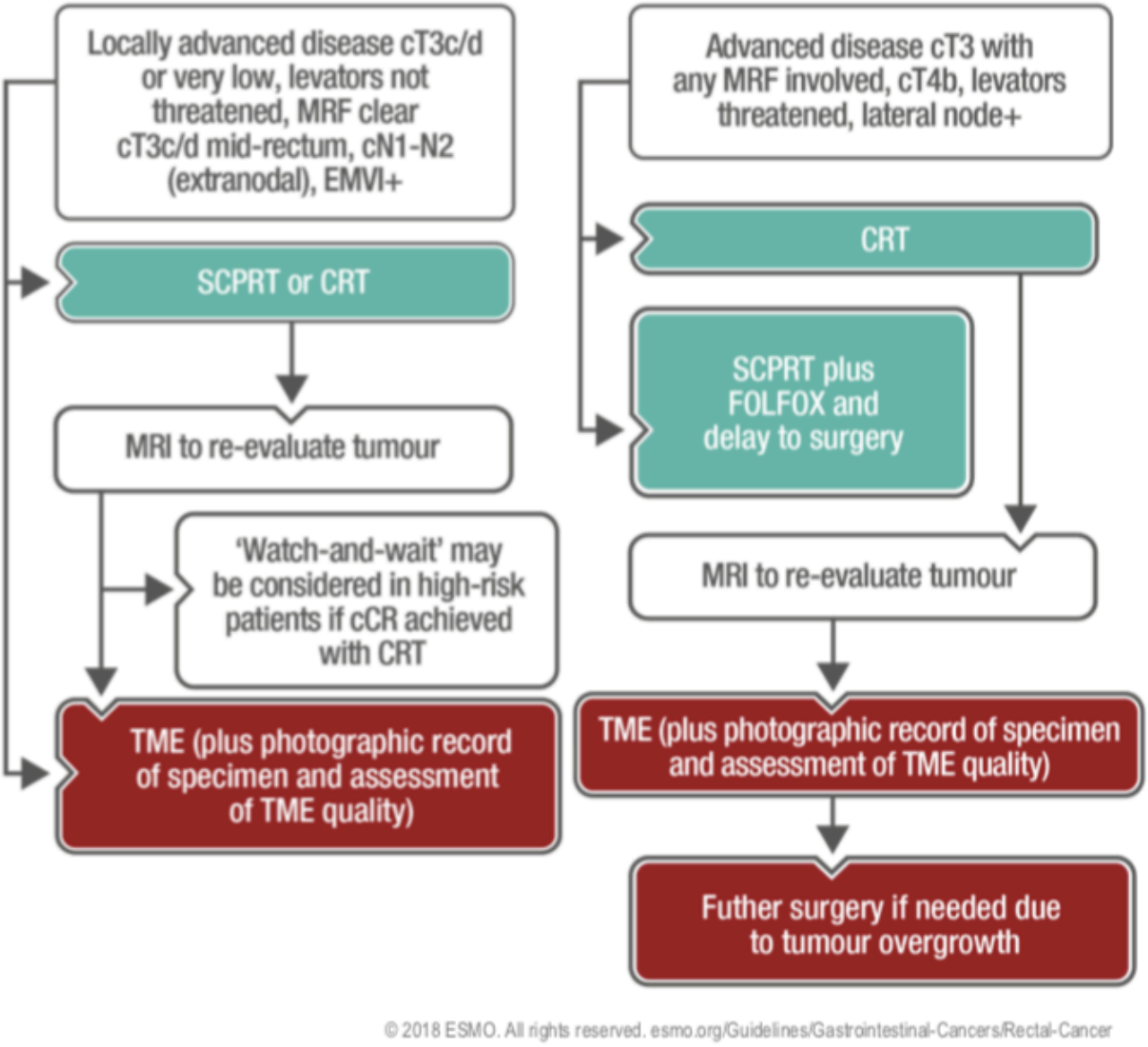
Η βασική εξέταση για την εκτίμηση ανταπόκρισης του πρωτοπαθούς όγκου στην προεγχειρητική θεραπεία είναι η μαγνητική πυέλου.

Πλήρης ανταπόκριση(cCR):

Μετά την ολοκλήρωση της προεγχειρητικής θεραπείας, σε ένα ποσοστό 10-40% των ασθενών μπορεί να παρατηρηθεί πλήρης κλινική ανταπόκριση της νόσου, 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, που δεν αντιστοιχεί πάντοτε και σε παθολογοανατομική ανταπόκριση.(42)

Συνηθέστερα, η πλήρης ανταπόκριση ορίζεται από την απουσία ψηλαφητής μάζας στη δακτυλική εξέταση, απουσία ορατής βλάβης στην ορθοσκόπηση, εκτός από ινώδη ιστό, τηλεαγγειεκτασίες έως και απουσία είτε αλλοίωσης του τοιχώματος του εντέρου είτε λεμφαδένων, όπως προκύπτει από την MRI ή τον ενδοσκοπικό υπέρηχο. Η πτώσης της τιμής του CEA σε φυσιολογικά επίπεδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας αποτελεί ένδειξη πλήρους ανταπόκρισης. Υπάρχουν κέντρα που σε τέτοιες περιπτώσεις ασθενών με πλήρη κλινική ανταπόκριση εφαρμόζουν την πρακτική “watchandwait”. Φυσικά σε αυτήν την περίπτωση, απαιτείται πολύ στενή παρακολούθηση στους ασθενείς με μαγνητική τομογραφία για απεικόνιση της πάσχουσας περιοχής. (56) Σε ασθενείς που έχουν λάβει προεγχειρητική θεραπεία κι έχουν παρέλθει 3 μήνες από τον έλεγχο σταδιοποίησης, θα πρέπει να επανασταδιοποιούνται με απεικονίσεις θώρακα και κοιλίας.

Το χρονικό διάστημα που θα πρέπει να μεσολαβήσει μεταξύ της προεγχειρητικής θεραπείας και του χειρουργείου παραμένει αμφιλεγόμενο, καθώς θα πρέπει να μεσολαβήσει ο απαραίτητος χρόνος για να εμφανιστουν όλες οι επιδράσεις της ακτινοβολίας. Στην περίπτωση του βραχέος σχήματος ακτινοθεραπείας σε εξαιρέσιμους όγκους όταν δεν χρειάζεται σημαντική μείωση της νόσου, συστήνεται η επέμβαση να ακολουθεί 7 ημέρες μετά το τέλος της προεγχειρητικής θεραπείας ειδικά για ηλικίες>75 ετών ιδανικά 0-3 ημέρες μετά.(42)



Εικόνα 4: Αλγόριθμος θεραπείας καρκίνου ορθού(β)

6.2.8 Μετεγχειρητική θεραπεία

Η επιλογή μετεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας συνήθως εφαρμόζεται όταν η χειρουργική παρέμβαση δεν είναι επαρκής (θετικά όρια εκτομής, ελλιπής εκτομή μεσοορθού, διάτρηση στην περιοχή του ογκου, εξωλεμφαδενική διασπορά, ή ακόμη όταν ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου είναι αυξημένος, στην περίπτωση που δεν έχει δοθεί προεγχειρητική ακτινοθεραπεία).(57) Παρά το γεγονός πως στον καρκίνο παχέος εντέρου έχει καθιερωθεί πλέον η χορήγηση μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας, κυρίως σε ασθενείς σταδίου ΙΙ υψηλού κινδύνου υποτροπής και σταδίου ΙΙΙ δεν είναι απόλυτο πως αυτό ισχύει και για τους ασθενείς με καρκίνο ορθού. Έχει φανεί πως η μετεγχειρητική χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση το 5fu έχει δείξει θετικά αποτελέσματα στην ολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου, σίγουρα όμως μικρότερο από τον καρκίνο παχέος εντέρου.(58,59) Ωστόσο, φαίνεται πως η μείωση του παθολογοανατομικού σταδίου του όγκου μετά την προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία είναι καλός προγνωστικός δείκτης. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει κανείς να αξιολογεί την έναρξη μετεγχειρητικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο ορθού σταδίου ΙΙ ή ΙΙΙ, εξατομικευμένα, έχοντας όλα τα δεδομένα του εκάστοτε ασθενή και κυρίως χρησιμοποιώντας σχήματα με προσθήκη οξαλιπλατίνας που φαίνεται πως έχει επίδραση κυρίως στο διάστημα ελεύθερο νόσου.(42)

7 ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Περίπου 25% των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο παχέος εντέρου έχουν ήδη μεταστατική νόσο τη στιγμή της διάγνωσης, ενώ περίπου 50% των ασθενών θα εμφανίσουν μεταστάσεις κάποια στιγμή.

Η πλειονότητα των ασθενών με μεταστατική νόσο δε δύνανται να υποβληθούν σε χειρουργική εξαίρεση του αρχικού τους όγκου ή των μεταστάσεων του. Ωστόσο, θεωρείται αρκετά σημαντική η δυνατότητα να διακρίνουμε τους ασθενείς που η μεταστατική νόσος τους είναι δυνητικά εξαιρέσιμη μετά τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας. Μέσα στην τελευταία δεκαετία, η πρόγνωση του μεταστατικού καρκίνου παχέος εντέρου έχει βελτιωθεί, με τη μέση ολική επιβίωση σε μελέτες φάσης ΙΙΙ να φθάνει τους 30 μήνες. Δεν είναι βέβαια γνωστά τα ακριβή αίτια που συντέλεσαν στη βελτίωση στην πρόγνωση της μεταστατικής νόσου, ωστόσο κάποιοι λόγοι είναι η στενή παρακολούθηση των ασθενών μετά την χειρουργική εξαίρεση του αρχικού όγκου και άρα η έγκαιρη διάγνωση των μεταστάσεων, οι εξελίξεις στα θεραπευτικά σχήματα που πλέον χορηγούνται και τις στοχευμένες θεραπείες, οι μέθοδοι εξαίρεσης και της μεταστατικής νόσου.(60)

7.1 Βιοδείκτες

Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι διαγνωστικοί, προγνωστικοί, ή προβλεπτικοί. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετά παραδείγματα προγνωστικών βιοδεικτών που μπορεί να χρησιμεύσουν και γαι τη χρήση στοχευμένων θεραπειών. Ο έλεγχος των βιοδεικτών θα πρέπει να γίνεται σε βιοπτικό υλικό από τον πρωτοπαθή όγκο ή από τη μεταστατική εστία, όπου αυτό είναι εφικτό.

7.1.1 Έλεγχος RAS

Σε αναδρομικές μελέτες για τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικό παράγοντα (EGFR), έχει προκύψει πως οι ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις στο εξώνιο 2, δεν έχουν όφελος από τη χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτωνcetuximab και panitumumab.(61-63) Ανάλογα αποτελέσματα έδωσαν και μελέτες όπως η PRIME και η CRYSTAL για τη χρήση στοχευμένων στον EGFR θεραπειών σε ασθενείς με μεταλλάξεις και σε άλλα εξώνια του KRAS και του NRAS. (64,65)

Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη PRIME, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν panitumumab με FOLFOX4 (5 φθοριουρακίλη, λευκοβορίνη, οξαλιπλατίνα) και FOLFOX4 χωρίς αντιαγγειογενετικό παράγοντα. Ένα ποσοστό 17% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου εμφάνιζαν μεταλλάξεις στο γονίδιο του RAS εκτός από το εξώνιο 2 του KRAS. Και σε αυτούς τους ασθενείς ο συνδυασμός δεν κατάφερε να δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς το διάστημα ελεύθερο νόσου σε σχέση με τη θεραπεία με folfox4.(66)

Στη μελέτη φάσης II, PEAK, αξιολογήθηκε η δράση του συνδυασμού FOLFOX6 και panitumumab έναντι του συνδυασμού FOLFOX6 και bevacizumab, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Φάνηκε πως ασθενείς χωρίς μεταλλάξεις στο Ras είχαν μεγαλύτερο όφελος από τη δράση του panitumumab σε σχέση με ασθενείς που έφεραν

μεταλλάξεις, με ρυθμό ανταπόκρισης 15% έναντι 1% στους ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο του RAS.(67)

Στις μελέτες CRYSTAL και OPUS, μελετήθηκε η επίδραση των μεταλλάξεων στα εξώνια 3 και 4 του KRAS και στα εξώνια 2,3,4 του NRAS, αντίστοιχα. Στη μελέτη φάσης 3 CRYSTAL, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν πρώτη γραμμή θεραπείας με FOLFIRI (5FU, Irinotecan, leucovorin) με/ή χωρίς cetuximab, ενώ στη μελέτη φάσης II OPUS, έλαβαν FOLFOX4 με ή χωρίς cetuximab. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η προσθήκη cetuximab στους ασθενείς που δεν έφεραν μεταλλάξεις στο γονίδιο RAS είχε σημαντικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα ενώ στους ασθενείς με μεταλλάξεις στο RAS δεν παρατηρήθηκε όφελος με την προσθήκη του cetuximab. Στη μελέτη OPUS, η προσθήκη του cetuximab σε ασθενείς που δεν έφεραν μετάλλαξη στο γονίδιο RAS δεν έδωσε σημαντικά αποτελέσματα. (64, 65)

Σε συστηματική ανασκόπηση και ανάλυση προέκυψε, από 9 μελέτες και 5984 ασθενείς, πως οι ασθενείς με RASwildtype είχαν μεγαλύτερο όφελος με την προσθήκη μονοκλωνικού αντισώματος για τον EGFR έναντι των ασθενών που έφεραν μεταλλάξεις στο ανωτέρω γονίδιο. Η παρουσία, λοιπόν, μετάλλαξης στο γονίδιο του RAS αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της θεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου.(68)

7.1.2 BRAF

Μεταλλάξεις στο BRAF(ιδίως η v600e) εμφανίζονται στο 8-12% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει πως τα 2/3 των όγκων με μετάλλαξη στο BRAF εντοπίζονται στο δεξιό κόλον και σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης περιτοναικών και λεμφαδενικών μεταστάσεων. (69,70) Οι Tranetal. έδειξαν σε μία μελέτη πως οι ασθενεις που έφεραν μετάλλαξη στο BRAF είχαν μέση

επιβίωση τους 10.4 μήνες έναντι 34.7 μηνών για τους ασθενείς με BRAFwildtype. Αν και η ύπαρξη μετάλλαξης στο BRAF έχει φανεί πως είναι αρνητικός προβλεπτικός παράγοντας για τη θεραπεία με αντισώματα για τον EGFR στις πρώτες γραμμές θεραπείας, δεν είναι γνωστή η επίδραση του στις μετέπειτα γραμμές. (69) Δύο μεταναλύσεις έχουν δείξει πως το όφελος της προσθήκης στο θεραπευτικό σχήμα αντισωμάτων έναντι του EGFR στο θεραπευτικό σχήμα είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς RASwildtype/BRAFwildtypeέναντι ασθενών με RASwildtype/BRAFmutant. Επίσης, έχουν δώσει ελπιδοφόρα αποτελέσματα μελέτες με ασθενείς που έφεραν τη μετάλλαξη BRAFV600E και οι οποίοι έλαβαν συνδυασμό αναστολέα του BRAF με αναστολείς του γονιδίου MEK και EGFR.(71,72)

7.1.3 Microsatellite instability(MSI)

Οι όγκοι που παρουσιάζουν μικροδορυφορική αστάθεια διατηρούν σταθερό τον αριθμό χρωμοσωμάτων τους αλλά παρουσιάζουν επαναλήψεις τριπλετών στην αλυσίδα του DNA, εμποδίζοντας έτσι τη δράση των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA και της δραστικότητας των MMR πρωτεινών. Κατά τον τρόπο αυτό προάγεται η δημιουργία αρκετών όγκων μεταξύ άλλων και όγκοι του παχέος εντέρου. Οι ασθενείς με όγκους που έχουν μικροδορυφορική αστάθεια αποτελούν το 4-8% του συνόλου των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. (73, 74) Δεδομένα δείχνουν πως οι ασθενείς που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία έχουν μικρότερη μέση ηλικία διάγνωσης (67 έτη), χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης, και το μεγαλύτερο ποσοστό μεταστατικής νόσου κατά το χρόνο της διάγνωσης. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει, ακόμη, πως η μικροδορυφορική αστάθεια δεν σχετίζεται ως μοναδικός παράγοντας στην ανταπόκριση του όγκου σε θεραπευτικά σχήματα βασισμένα σε ιρινοτεκάνη ή οξαλιπλατίνα. (73,75,76)

Σε ομαδοποιημένη ανάλυση 4 μελετών, φάσης III- CAIRO, CAIRO2, COIN,FOCUS-οι μεταλλάξεις του BRAF ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με όγκους MSI(MSI-H) έναντι όγκων με MSS, ενώ και η συνολική επιβίωση αλλά και το διάστημα ελεύθερο νόσου φάνηκαν να είναι σημαντικώς μικρότερα στους MSI όγκους. (77) Παράλληλα, νεότερα δεδομένα δείχνουν πως η κατάσταση των MMR πρωτεινών αλλά και η μικροδορυφορική αστάθεια είναι προβλεπτικος παράγοντας για τη δράση της ανοσοθεραπείας και πιο συγκεκριμένα του pembrolizumab σε ασθενείς με όγκους παχέος εντέρου. Μάλιστα, με βάση τα δεδομένα έλαβε και εγκριση το pembrolizumab από τον FDA σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και MSI-H όγκους.(78)

7.2 Ολιγομεταστατική νόσος

Ως ολιγομεταστατική νόσος ορίζεται η παρουσία νόσου σε λίγες θέσεις και εστίες με τη δυνατότητα τοπικής αντιμετώπισης για τον έλεγχο της νόσου και την έκβασή της. Η ολιγομεταστατική νόσος χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μεταστάσεων σε 2 ή 3 διαφορετικές θέσεις και 5 ή περισσότερες αλλοιώσεις σε σπλαγχνικά όργανα.

Αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν τη χειρουργική με τη μη χειρουργική αντιμετώπιση της ολιγομεταστατικής νόσου, φαίνεται πως η χειρουργική παρέμβαση είναι η καθιερωμένη κλινική πρακτική σε εξαιρέσιμη ολιγομεταστατική νόσο. Σε περίπτωση πιο εκτεταμένης ολιγομεταστατικής νόσου με περισσότερες θέσεις ή εστίες η αξία του χειρουργείου είναι αμφισβητούμενη. Σε αυτούς τους ασθενείς η επέμβαση μπορεί να δώσει μεγαλύτερη επιβίωση αλλά δεν προσφέρει ίαση.(60)

7.2.1 Εξαιρέσιμη ηπατική νόσος

Σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις η θεραπευτική επιλογή θα πρέπει να έχει ως στόχο την πλήρη εξαίρεση των βλαβών (R0 εκτομή). Η ηπατική νόσος θεωρείται εξαιρέσιμη όταν απομένει το 30% του ήπατος ή όταν ο λόγος εναπομείναντος ηπατικού ιστου προς βάρος σώματος είναι >0.5. Ωστόσο, έχει δειχθεί πως περίπου οι μισοί από τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργικη εξαίρεση ηπατικών μεταστάσεων ακολουθείται από υποτροπή της νόσου στα 3 χρόνια από την εξαίρεση. (79,80)

Σε ασθενείς που πληρούν τόσο τα τεχνικά όσο και τα ογκολογικά κριτήρια (περιορισμένη διήθηση από τη νόσο, και μεγαλύτερη του 50%πιθανότητα για πλήρη ίαση), τόσο το χειρουργείο όσο και η περιεγχειρητική θεραπεία είναι πιθανές επιλογές. Η μελέτη EPOC, εξάλλου, έδειξε πως το ποσοστό της 5ετούς επιβίωσης ήταν 51% σε ασθενείς που έλαβαν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία έναντι 48% σε αυτούς που υποβλήθηκαν εξαρχής σε χειρουργική εξαίρεση των μεταστάσεων. Σε ασθενείς των οποίων η νόσος θεωρείται τεχνικά εξαιρέσιμη αλλά η πρόγνωση τους είναι αμφίβολη, η περιεγχειρητική θεραπείαποτελεί την καλύτερη δυνατή επιλογή. Η περιεγχειρητική θεραπεία αφορά σε 3 μήνες θεραπεία προ επέμβασης και 3 μετά, με προτιμητέα θεραπεία το FOLFOX, με βάση τη μελέτη EPOC, ενώ τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του EGFR δεν χρησιμοποιούντι σε αυτή τη φάση(δεδομένα από τη μελέτη NewEPOC).(81)

Αντίθετα, σε ασθενείς με τεχνικώς εξαιρέσιμη νόσο αλλά πολύ χαμηλή πιθανότητα ίασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μόνο FOLFOX, είτε διπλέτα με μονοκλωνικό αντίσωμα ή FOLFOXIRI +/- Bevacizumab.(82)

Από τις μέχρι σήμερα μελέτες δεν προκύπτουν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη μετεγχειρητική μόνο χημειοθεραπεία σε ασθενείς που πληρούσαν όλα τα κριτήρια αλλά δεν

έλαβαν περιεγχειρητική θεραπεία. Ωστόσο, η σύσταση των ειδικών είναι η χορήγηση χημειοθεραπείας (πιο συγκεκριμένα FOLFOX ή CAPOX, εκτός κι αν έχουν εκτεθεί σε πλατινούχο συνδυασμό σε διάστημα <6-12 μήνες), αν οι ασθενείς με μεταστατική νόσο δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία.(60)

7.2.2 Μη εξαιρέσιμη ηπατική νόσος

Ο βασικός στόχος στη μη εξαιρέσιμη ηπατική νόσο είναι η μετατροπή σε εξσιρέσιμη. Μάλιστα, παρά το γεγονός πως η πρόγνωση σε αυτούς τους αθενείς δεν είναι η ιδανική, σίγουρα είναι πολύ καλύτερα από τους ασθενείς που δεν υποβάλλονται ποτέ σε χειρουργική εξαίρεση.(83,84)

Λίγες μελέτες έχουν σχεδιαστεί για να μελετηθεί αυτή θεραπεία μετατροπής της μη εξαιρέσιμης νόσου σε χειρουργήσιμη. Στη μελέτη CELIM,(85) φάνηκε σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμη νόσο/>5 ηπατικές εστίες που είτε έλαβαν FOLFOX+cetuximab είτε FOLFIRI +cetuximab, πως ένα 33% των ασθενών πέτυχαν R0 εκτομή. Επίσης, δύο τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης II (86) έδειξαν πως το εντατικοποιημένο σχήμα θεραπείας σχετίστηκε και με καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα. Η μελέτη φάσης II, OLIVIA, συμπεριέλαβε ασθενείς με μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν bevacizumab/FOLFOXIRI ή bevacizumab/mFOLFOX6. Συνολικά 61% και 49% αντίστοιχα κατόρθωσαν να οδηγηθούν στο χειρουργείο ενώ 49% και 23% είχα R0 εκτομή.(87)

7.2.3 Μέθοδοι θερμοκαυτηρίασης

Η πλήρης θερμοκαυτηρίαση όλων των εστιών του ήπατος, μπορεί να δώσει στον ασθενή τη δυνατότητα να διακόψει τη συστηματική θεραπεία και να έχει ανάλογα αποτελέσματα σε ότι αφορά το ελεύθερο διάστημα νόσου. Η μελέτη CLOCC, μελέτη φάσης ΙΙ που έκλεισε πρόωρα έδειξε πως ο συνδυασμός χειρουργείο και καυτηρίασης με ραδιοσυχνότητες μπορεί να δωσει σημαντικό όφελος στην ολική επιβίωση του ασθενούς με μεταστατική ηπατική νόσο.(88)

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος, επίσης, έχει σημαντικά ποσοστα ελέγχου της νόσου, επιτυγχάνοντας έλεγχο της νόσου >80% για 12 μήνες. Αν και gradeII τοξικότητα έχει καταγραφεί στο 70%, δεν έχουν αναφερθεί σε σειρές μελετών gradeIII ανεπιθύμητες ενέργειες.

7.2.4 Χημειοεμβολισμός

Τα έως τώρα δεδομένα που υπάρχουν έχουν προκύψει, κυρίως, από μελέτες παρατήρησης. Η μόνη συγκριτική μελέτη, είναι μία μικρή μελέτη φάσης ΙΙ που έδειξε υπεροχή του χημειοεμβολισμού έναντι της συστημικής θεραπείας με ιρινοτεκάνη. (89,90)

7.2.5 Ακτινοεμβολισμός

Ο ακτινοεμβολισμός περιλαμβάνει μία δόση yttrium-90 που δίνεται εντός της ηπατικής αρτηρίας, με τη θεραπευτική μορφή να περιορίζεται στην ακτινοβολία. Από μία μελέτη φάσης ΙΙΙ έχει φανείσε ασθενείς με νόσο εντοπισμένη στο ήπαρ ότι επιμηκύνει το διάστημα υποτροπής στο ήπαρ.(91)Ωστόσο, η μελέτη SIRFLOX, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙΙ με ασθενείς που έλαβαν ακτινοεμβολισμό συμπληρωματικά σε χημειοθεραπεία δεν έχει δείξει όφελος στο συνολικό διάστημα ελεύθερο νόσου ενώ ακόμη δεν υπάρχουν δεδομένα για τη συνολική επιβίωση.(92)

7.3 Κυτταρομειωτική χειρουργική-hipec (σε περιτοναικές μεταστάσεις)

Σε επιλεγμένους ασθενείς η κυτταρομειωτική χειρουργική και η ενδοπεριτοναική χημειοθεραπεία μπορεί να επιμηκύνει την ολική επιβίωση, εφόσον όμως διενεργείται σε εξειδικευμένα κέντρα.(93,94) Η αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου εξαρτάται από την έκταση της περιτοναικής νόσου και αξιολογείται από το PCIscore. Συνήθως, είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με μικρό όγκο νόσου και χωρίς ύπαρξη άλλως δευτεροπθών εντοπίσεων.(95) Η ύπαρξη συγκεκριμένων κατευθυντηρίων οδηγιών για την ενδοπεριτοναική χημειοθεραπεία καθώς και η αξιολόγηση χορήγησης μιτομυκίνης έναντι οξαλιπλατίνας θα οδηγήσουν την κυτταρομειωτική χειρουργική να αποτελέσει τη μέθοδο εκλογής σε ασθενείς με περιτοναική νόσο.(96)

7.4 Συστηματική θεραπεία μεταστατικής νόσου

Η τυπική επιλογή θεραπείας πρώτης γραμμής είναι συνήθως ένας συνδυασμός φλουοροπυριμιδίνης (5FU/capecitabine) με οξαλιπλατίνα ή με ιρινοτεκάνη.(97) Οι συνδυασμοί αυτοί προσφέρουν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου και μεγαλύτερη συνολική επιβίωση έναντι της μονοθεραπείας με φλουοροπυριμιδίνη. Συνήθως προτιμώνται εγχύσεις φλουοροπυριμιδίνης έναντι bolus εγχύσεων λόγω μικρότερης τοξικότητας ενώ η καπεσιταμπίνη αποτελεί την από του στόματος εναλλακτική επιλογή της 5-φθοριοουρακίλης κυρίως σε συνδυασμό με την οξαλιπλατίνα.(98,99) Ο συνδυασμός καπεσιταμπίνης με ιρινοτεκάνη δεν χρησιμοποιείται καθώς έχει μεγαλύτερη τοξικότητα από το FOLFIRI. Άλλη επιλογή αποτελεί και η χρήση της τριπλέτας FOLFOXIRI,έχοντας δώσει σημαντικά αποτελέσματα έναντι FOLFOX και FOLFIRI σε κάποιες μελέτες.(100)

Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη φάσης ΙΙΙ της EORTC, 40983, αξιολόγησε τη χορήγηση περιεγχειρητικά FOLFOX(6 κύκλους πριν και άλλους 6 μετά το χειρουργείο) για ασθενείς με

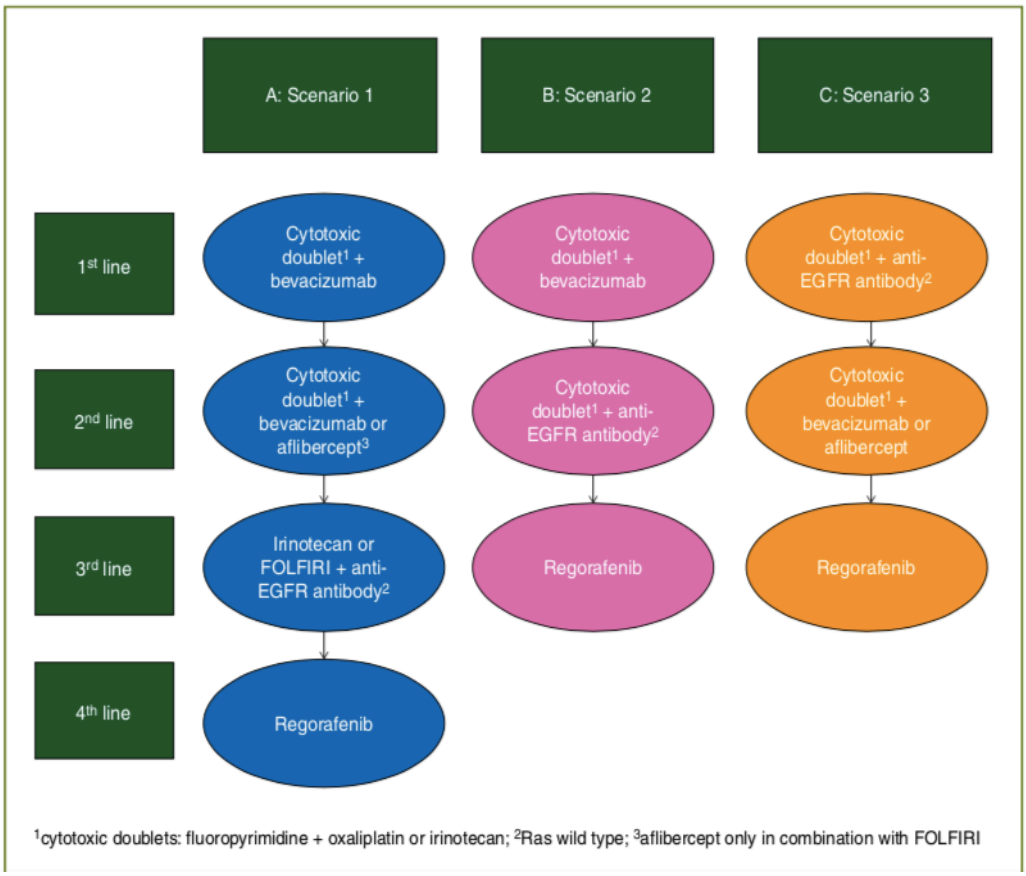
εξαιρέσιμη ηπατική νόσο και έδειξε όφελος στο 3ετές διάστημα ελεύθερο νόσου 8.1% έναντι 9.2%, σε σύγκριση μόνο με το χειρουργείο. (101) Επίσης, μελέτη φάσης ΙΙΙ που συνέκρινε σε 2034 ασθενείς το συνδυασμό του FOLFOX με το CAPEOX στην πρώτη γραμμή θεραπείας έδειξε παρόμοια αποτελέσματα αναφορικά με το μέσο διάστημα ελεύθερο νόσου (8 και 8.5 μήνες αντίστοιχα), δείχνοντας πως τα δύο θεραπευτικά σχήματα έχουν παρόμοιο όφελος για τον ασθενή. (102) Σε ασθενείς με μειωμένη αντοχή και επηρεασμένο λειτουργικό επίπεδο, προτιμάται ο συνδυασμός 5FU/LV. Σε ομαδοποιημένη ανάλυση από δύο κλινικές μελέτες στις οποίες οι ασθενείς είτε έλαβαν 5FU/LV μετά τη μεταστασεκτομή ή συνέχισαν με απλή παρακολούθηση, φάνηκε πως δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική επιβίωση, ενώ τοδιάστημα ελεύθερο νόσου ήταν 27.9 μήνες για την ομάδα της χημειοθεραπείας και 18.8 μήνες για την ομάδα της απλής παρακολούθησης. (103) Παράλληλα, για την τριπλέτα του FOLFOXIRI, η μελέτη GONO έδειξε όφελος στο διάστημα ελεύθερο νόσου του FOLFOXIRIέναντι του FOLFIRI, όχι όμως και στην ολική επιβίωση.(104)

Σημαντική δραστικότητα έχουν δείξει και οιantiVEGF και antiEGFR παράγοντες από την πρώτη γραμμή θεραπείας. Το μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab, που προσδένεται στον VEGF-A, έχει φανεί σε αρκετές μελέτες, με σημαντικότερες τη μελετη BEAT(105) και Brite (106), ότι αυξάνει το όφελος τόσο στη συνολική επιβίωση όσο και στο διάστημα ελεύθερο νόσου όταν προστεθεί είτε στη διπλέτα θεραπείας με 5FU/Leucovorin + oxaliplatin/irinotecan ή σε θεραπεία με 5fu/leucovorin ή capecitabine. Τα δεδομένα, επίσης, που υπάρχουν από τις έως τώρα μελέτες δεν έχουν δείξει διαφορά από την προσθήκη του bevacizumab σε σχήμα με βάση την ιρινοτεκάνη έναντι πλατινούχου συνδυασμού. Η προσθήκη του bevacizumab και στη θεραπεία με την τριπλέτα FOLFOXIRI(107) έχει δείξει μεγαλύτερη ολική επιβίωση και διάστημα ελέυθερο νόσου αλλά και πάλι έχει σημαντική τοξικότητα και είναι δυσκολότερα ανεκτό σχήμα θεραπείας, γι’αυτό και συστήνεται για

ασθενείς σε πολύ καλή γενική κατάσταση με στόχο την κυτταρομείωση. Το bevacizumab δύναται να συνεχιστεί σε συνδυασμό με κυτταροτοξικούς παράγοντες έως την εμφάνιση τοξικότητας ή την πρόοδο της νόσου.

Τα EGFR αντισώματα, cetuximab και panitumumab, είναι δραστικά τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με κυττατοτοξικούς παράγοντες σε ασθενείς που δεν φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο RAS. Πιο συγκεκριμένα, το cetuximab έχει αποδώσει όφελος στην ολική επιβίωση, το ρυθμό ανταπόκρισης και το διάστημα ελεύθερο νόσου στην πρώτη γραμμή σε συνδυασμό με το FOLFIRI, ενώ και τα δύο αντισώματα απέβησαν επωφελή όταν συνδυαστούν με τη διπλέτα FOLFOX.(108) Ωστόσο, οι antiEGFR παράγοντες δεν έδειξαν σημαντικά αποτελέσματα όταν συνδυαστούν με capecitabine ή bolus δόσεις 5FU.

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα, δείχνουν πως ίσως στη δραστικότητα των αναστολέων EGFR συμβάλλει και η θέση του όγκου.(109, 110) Η μελέτη φάσης III, CALBG/SWOG 80405, έδειξε πως οι ασθενείς με όγκους του δεξιού κόλου και RASwildtype, είχαν μεγαλύτερη ολική επιβίωση όταν στην αγωγή προστέθηκε bevacizumab παρά αν λάμβαναν cetuximab στην πρώτη γραμμή θεραπείας.(111)



Εικόνα 5: Αλγόριθμος θεραπείας μεταστατικής νόσου

7.5 Θεραπεία Συντήρησης

Στις περισσότερες μελέτες η στρατηγική που ακολουθείται είναι η συνέχιση του ίδιου θεραπευτικού σχήματος έως την εμφάνιση προόδου νόσου. Ωστόσο, δημιουργούνται εύλογα ερωτήματα για τη συνέχιση επι μακρόν των κυτταροτοξικών φαρμάκων, όπως η οξαλιπλατίνα. Για το λόγο αυτό μελετώνται θεραπείες συντήρησης ώστε να διακόπτεται η συνεχής χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών ουσιών.

Η μελέτη UKMRCCR06 (112) τυχαιοποίησε ασθενείς με αντικειμενική ανταπόκριση ή με σταθερότητα νόσου μετά από 3 μήνες θεραπείας βασισμένης σε φλουορπυριμιδίνη, να συνεχίζουν με χημειοθεραπεία ή να γίνεται διακοπή θεραπείας και να συνεχίζει χημειοθεραπεία επι προόδου νόσου. Τα αποτελέσματα δεν είχαν σημαντική διαφορά σε ότι αφορά τη συνολική επιβίωση. Η μελέτη GISCAD(113) έδειξε πως η διακοπτόμενη θεραπεία με FOLFIRI δεν είχε κατώτερα αποτελέσματα ως προς τη δραστικότητα της θεραπείας, ενώ η μελέτη OPTIMOX-1 (114) τυχαιοποίησε ασθενείς ώστε είτε να λάβουν FOLFOX4 έως την υποτροπή της νόσου ή να λάβουν FOLFOX7 για έξι κύκλους και να συνεχίσουν επι ανταπόκρισης σε θεραπεία συντήρησης με 5FU. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην ολική επιβίωση και στο διάστημα ελεύθερο νόσου ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθενών.

Ολοένα και περισσότερες μελέτες σχεδιάζονται για την αξιολόγηση της θεραπείας συντήρησης ως μιας ξεχωριστής φάσης και έχει φανεί από μελέτες φάσης II και III, ο συνδυασμός οποιασδήποτε φλουοροπυριμιδίνης με bevacizumab να έχει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα στο διάστημα ελέυθερο νόσου.

Η μελέτη CAIRO3, (115) πολυκεντρική μελέτη φάσης III, έδειξε όφελος στην ολική επιβίωση σε ασθενείς που συνέχισαν αγωγή με capecitabine/bevacizumab, με σταθερή νόσο μετά από πρώτη γραμμή θεραπείας με το ανωτέρω σχήμα.

Σε γενικές γραμμές η έναρξη θεραπείας συντήρησης μετά την αρχική θεραπεία και ειδικά του πλατινούχου συνδυασμού, είναι ένα μέσο για τη διακοπή της συνεχιζόμενης θεραπείας.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν FOLFOX και bevacizumab, η σωστή θεραπεία συντήρησης είναι η φλουοροπυριμιδίνη +bevacizumab κάτι που ισχύει και για τους ασθενείς που λαμβάνουν FOLFOXIRI. Ωστόσο, για τους ασθενείς που έχουν λάβει FOLFIRI συστήνεται η συνέχιση του έως υποτροπής ή μη ανοχής του σχήματος καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για τη θεραπεία συντήρησης. Αναλόγως, δεν έχουμε σημαντικά αποτελέσματα και για τη θεραπεία συντήρησης με anti-EGFR αντισώματα. Το σημαντικότερο ερώτημα για την απάντηση του οποίου αναμένονται μελέτες είναι η επιλογή των ασθεών όπου μπορεί να γίνει πλήρης διακοπή της θεραπείας ή απλώς η συνέχιση με μικρότερη αγωγή.(60)

7.6 Δεύτερη γραμμή θεραπείας

Η δεύτερη γραμμή θεραπείας συστήνεται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει πρόοδο νόσου μετά την πρώτη γραμμή θεραπείας, έχουν, όμως, καλό λειτουργικό επίπεδο και καλή βιολογική κατάσταση και η επιλογή της είναι απόλυτα εξαρτώμενη από τη θεραπεία της πρώτης γραμμής. Η δεύτερη γραμμή θεραπείας με οξαλιπλατίνα και ιρινοτεκάνη θεωρείται ανώτερη από την υποστηρικτική αγωγή και τη θεραπεία με 5FU. Όταν ο ασθενής έχει λάβει στην πρώτη γραμμή θεραπείας 5FU/leucovorin, στη δεύτερη γραμμή θεραπείας θα πρέπει να δοκιμαστεί θεραπευτικός συνδυασμός με βάση την οξαλιπλατίνα ή την ιρινοτεκάνη, εφόσον μπορούν να το ανεχθούν. Ωστόσο, για τους ασθενείς που στην πρώτη γραμμή χορηγήθηκε πλατινούχος συνδυασμός είτε συνδυασμός με ιρινοτεκάνη, στη δεύτερη γραμμή συστήνεται να χρησιμοποιηθει το έτερο σχήμα. Και παρά το γεγονός πως τα τρία κυτταροτοξικά φάρμακα έχουν σημαντικό όφελος στην επιβίωση, θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη και η χρήση βιολογικών παραγόντων. (60)

Αν, λοιπόν, στην πρώτη γραμμή θεραπείας δεν έχει χρησιμοποιηθεί το bevacizumab, τότε οι μελέτες έχουν δείξει πως η προσθήκη του στη δεύτερη γραμμή σε συνδυασμό με FOLFOX ή

FOLFIRI έχει σημαντικά αποτελέσματα. Παράλληλα, και για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε bevacizumab στην πρώτη γραμμή, φάνηκε στις μελέτες φάσης III, BEBYP(116) και TML(117), πως η συνέχισή του είχε όφελος στησυνολική επιβίωση των ασθενών.

Η αντιαγγειογενετική πρωτείνη aflibercept, επίσης, όταν προστέθηκε σε FOLFIRI επιμήκυνε την επιβίωση, σε ασθενείς που στην πρώτη γραμμή έλαβαν πλατινούχο συνδυασμό, έναντι της μονοθεραπείας με FOLFIRI. Θα πρέπει η χορήγησή του afliberceptνα αξιολογείται τόσο σε ασθενείς που έλαβαν στην πρώτη γραμμή bevacizumab όσο και σε αυτούς που δεν τους χορηγήθηκε, ενώ και η χρήση του συστήνεται αποκλειστικά σε συνδυασμό με FOLFIRI.(118)Αντίστοιχο όφελος στην ολική επιβίωση έχει δείξει και η προσθήκη και πάλι στο συνδυασμό τουFOLFIRI ενός antiVEGF2 αντισώματος, του ramucirumab, σε ασθενείς που στην πρώτη γραμμή έχουν λάβει πλατινούχο συνδυασμό και bevacizumab κι εμφάνισαν πρόοδο νόσου. (119) Τόσο η χρήση του aflibercept όσο και του ramucirumab πάντα σε συνδυασμό με FOLFIRI θα πρέπει να θεωρείται πιθανή επιλογή με ταχεία πρόοδο νόσου και αποτυχία θεραπείας με bevaciζumab στην πρώτη γραμμή.

Τέλος, τα EGFR αντισώματα cetuximab και panitumumab, σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη, έχουν βρεθεί να οδηγούν σε αύξηση τόσο στο ελεύθερο νόσου διάστημα όσο και στον ρυθμό ανταπόκρισης, στη δεύτερη γραμμή θεραπείας, σε ασθενείς με RASwildtype νόσο. Ωστόσο, φαίνεται πως το όφελος που προσφέρουν είναι παρόμοιο στη δεύτερη γραμμή θεραπείας με τις μετέπειτα γραμμές.

Η μελέτη φάσης II, SPIRITT, τυχαιοποίησε 182 ασθενείς με όγκους KRASwildtype, που είχαν υποτροπιάσει μετά από πρώτης γραμμής θεραπεία με FOLFOX+bevacizumab, να λάβουν FOLFIRI+bevacizumab ή FOLFIRI+panitumumab. Δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στο διάστημα ελεύθερο υποτροπής (7.7 μήνες στην ομάδα του panitumumab έναντι 9.2 μηνών ετην ομάδα του bevacizumab, p=0.97).(120)

7.7 Μετά τη δεύτερη γραμμή θεραπείας…

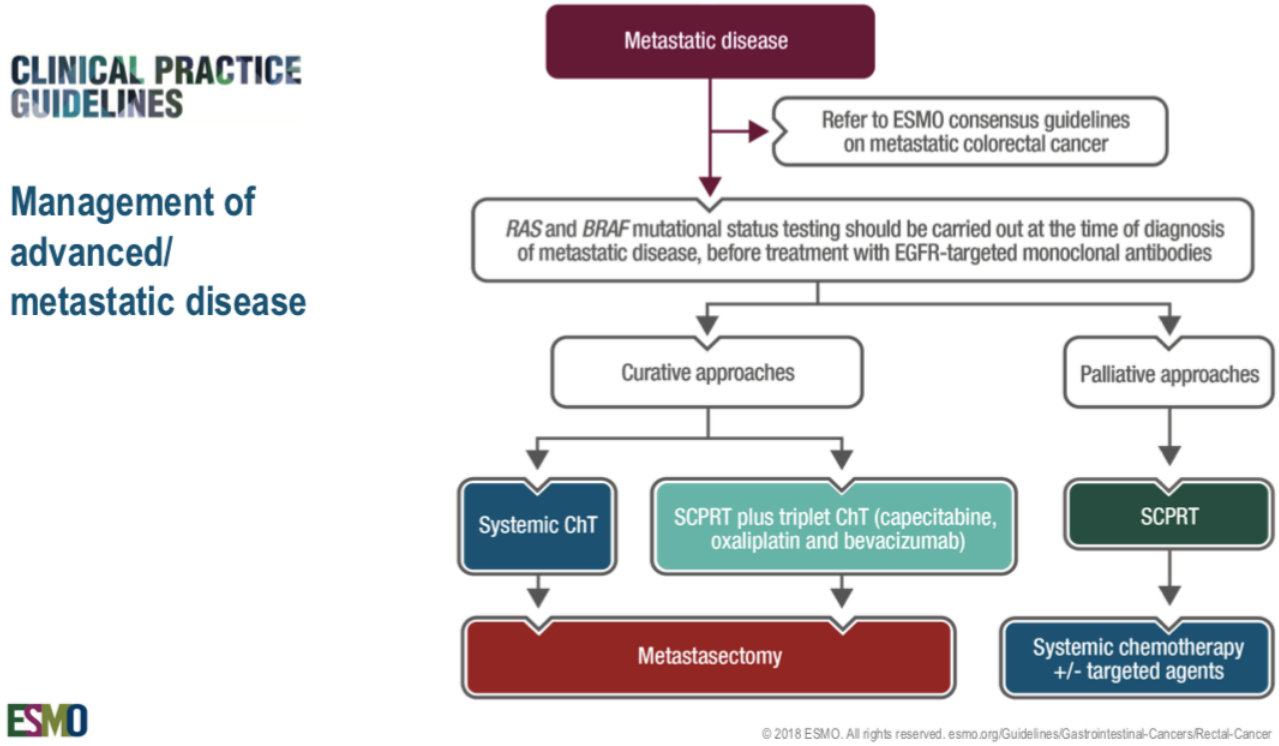
Το cetuximab και το panitumumab φαίνονται να έχουν δώσει αποτελέσματα στην τρίτη γραμμή θεραπείας ή και στην ανακουφιστική αντιμετώπιση, σε ασθενείς που δε φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο του RAS και μάλιστα με παρόμοια δραστικότητα τόσο σε συνδυασμό με άλλα θεραπευτικά σχήματα όσο και όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία. Ακόμη και σε ασθενείς που εμφανίζουν ανθεκτική νόσο στην ιρινοτεκάνη, η προσθήκη του cetuximabέχει δώσει κάποια δραστικότητα.

Παράλληλα, ο αναστολέας κινάσης regorafenib, φαίνεται να έχει κάποια δραστικότητα έναντι της παρηγορικής θεραπείας όπως έχει φανεί από δύο μελέτες φάσης III, τις CORRECT(121) και CONCUR(122). Μάλιστα, από τη μελέτη CORRECT φάνηκε να έχει όφελος στην ολική επιβίωση, διατηρώντας την ποιότητα ζωής σε ασθενείς που προηγούμενα έχουν λάβει κάθε ενδεδειγμένη θεραπεία. Επίσης, η μελέτη φάσης III, CONCUR τυχαιοποίησε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου που είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου σε κάθε προηγούμενη θεραπεία να λάβουν regorafenib ή placebo και η ολική επιβίωση βρέθηκε 8.8 μήνες για την ομάδα του regorafenib έναντι 6.3 μηνών για την ομάδα του placebo. Υπάρχουν κάποιες ανησυχίες σε ότι αφορά την τοξικότητα τπυ φαρμάκου, γι’αυτό και κάποιοι κλινικοί γιατροί προτιμούν να ξεκινούν από μικρότερη δοσολογία και σταδιακά να τιτλοποιούν τη δόση, ενώ αποτελεί επιλογή μόνο σε ασθενείς που έχουν λάβει πια κάθε άλλη ενδεδειγμένη θεραπεία.

Ανάλογο όφελος με το regorafenib, με μικρότερη, όμως, τοξικότητα, έχει φανεί να προσφέρει το TAS-102,συνδυασμός δηλαδή τιπρακίλης και τριφλουριδίνης, σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο, αποτελώντας έτσι άλλη μία πιθανή θεραπευτική επιλογή.

Αποτελέσματα από τη διπλά τυφλή μελέτη φάσης III, RECOURSE, σε 800 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, που υποτροπίασαν μετά από τουλάχιστον δύο γραμμές θεραπείας, έδειξαν όφελος στη συνολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου σε

σύγκριση με το placebo(7.1 έναντι 5.3 μηνών, p<0.001 για την ολική επιβίωση και 1.7 έναντι 2 για το διάστημα ελεύθερο νόσου. Η μελέτη αυτή, ουσιαστικά, προσέθεσε και τοTAS-102 στις διαθέσιμες επιλογές μας, χωρίς να ορίζεται η γραμμή θεραπείας που μπορεί να δοθεί, πριν ή μετά από το regorefenib.(123)



Εικόνα 6: Αλγόριθμος θεραπείας μεταστατικής νόσου (β)

7.8 Ανοσοθεραπεία

Το ποσοστό των ασθενών με σταδίου IV καρκίνο παχέος εντέρου, που χαρακτηρίζονται ως MSI-H κυμαίνεται από 3.5% έως 5%. Οι όγκοι αυτοί φέρουν μια πληθώρα μεταλλάξεων που μπορεί να αναγνωριστούν από το ανοσοποιητικό του ασθενή. Ωστόσο, οι συνδέτες προγραμματισμένου θανάτου (PDL1, PDL2) που βρίσκονται στα καρκινικά κύτταρα μπορούν να συνδεθούν στον υποδοχέα pd1 και να καταστείλουν την ανοσολογική απάντηση. Έχει, λοιπόν, τεθεί η υπόθεση πως οι όγκοι που είναι dMMR είναι ευαίσθητοι στους αναστολείς pd1.

Το pembrolizumab, είναι έναι IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένεται στον PD1, εμποδίζοντας τη δράση του PDL1 και τουPDL2. Πρόσφατη μελέτη φάσης II αξιολόγησε τη δράση του pembrolizumab σε 11 ασθενείς με dMMR όγκους και 21 ασθενείς με MMR επαρκείς όγκους, με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, που είχαν υποτροπιάσει μετά από 2-4 γραμμές θεραπείας και έδειξε πως οι όγκοι dMMR είχαν όφελος στο ρυθμό ανταπόκρισης και στο διάστημα ελεύθερο νόσου από τη χορήγηση pembrolizumab. Άρα, το MSI φάνηκε πως είναι προγνωστικός παράγοντας για τη δράση της ανοσοθεραπείας στον ορθοκολικό καρκίνο.(124)

Το nivolumab είναι ένα δεύτερο IgG4 PD1 blocking αντίσωμα που μελετήθηκε μεή χωρίς ipilimumab στους ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο σε μελέτη φάσης II, την CheckMate-142.(125,126) Οι 74 ασθενείς στην πρώτη κοορτή έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab και οι 119 στη δεύτερη, nivolumab+ipilimumab. Όλοι οι ασθενείς είχαν dMMR όγκους. Και στις δύο περιπτώσεις πέτυχαν σημαντικό έλεγχο της νόσου στο πρώτο έτος αλλά και το 71% και το 85% αντίστοιχα είχαν ολική επιβίωση και διάστημα ελεύθερο νόσου στο ένα έτος, με μικρά ποσοστά τοξικότητας. Αρκετές μελέτες είναι ακόμη σε εξέλιξη για την ανοσοθεραπεία και τη δράση της στο μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο αλλά φαίνεται πως έχει αρχίσει να αποτελεί σοβαρή επιλογή στην κατηγορία των ασθενών αυτών. Παρά το

γεγονός, ότι η ανοσοθεραπεία είναι καλά ανεκτή, στο 21% με 41% μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο δέρμα, το ήπαρ, τους πνεύμονες και τους νεφρούς, με σοβαρότερη την εμφάνιση πνευμονίτιδας στο 3% των ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς PD1.

8 ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ο καρκίνος είναι η βασική αιτία θανάτου σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας 60 έως 79 ετών.(127) Περισσότεροι από το 50% των καρκίνων και το 70% των θανάτων σχετιζόμενων με καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες εμφανίζονται σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Έως το 2030 περίπου το 70% όλων των καρκίνων θα έχει διαγνωστεί σε ενήλικες άνω των 65 ετών. Ωστόσο ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο υπο-αντιπροσωπεύονται στις κλινικές μελέτες, ενώ τα δεδομένα που υπάρχουν για τη θεραπεία των ασθενών αυτών, είναι πολύ λίγα.(128).

Πολύ σημαντική για τους γηριατρικούς ασθένειες είναι η αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας σε έναν πληθυσμό με ήδη ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης και μειωμένη αντοχή στο στρες. Τα βιολογικά χαρακτηριστικά διαφόρων τύπων καρκίνου καθώς και η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι διαφορετικά στους ηλικιωμένους ασθενείς από ό,τι στους νεότερους ανθρώπους. Επιπλεόν, οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν και μειωμένες αντοχές στη θεραπεία του καρκίνου. Παραταύτα, η ηλικία από μόνη της δεν θα πρέπει να είναι το μοναδικό κριτήριο για να αποφασιστεί η θεραπεία που θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής και θα αυξήσει τη συνολική επιβίωση των ασθενών της ηλικίας αυτής. Τα έως τώρα δεδομένα δείχνουν πως ηλικιωμένοι ασθενείς με καλό λειτουργικό επίπεδο δύνανται να λάβουν τις ίδιες θεραπείες με νεότερους ασθενείς. Η σωστή επιλογή λοιπόν των ασθενών είναι και το κλειδί για την αποτελεσματικότερη και ασφαλή θεραπεία κατά του καρκίνου.

8.1 Γηριατρική αξιολόγηση

Η Γηριατρική αξιολόγηση είναι μια πολυπαραγοντική εκτίμηση της αντικειμενικής υγείας ενός ασθενή αναλύοντας διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν τόσο την πρόγνωση όσο και την επιλογή θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Περιλαμβάνει τα απαραίτητα εργαλεία για την αξιολόγηση του λειτουργικού επιπέδου, της συννοσηρότητας, της πολυφαρμακίας, του επιπέδου θρέψης, της νοητικής και ψυχολογικής κατάστασης, των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών και των γηριατρικών συνδρόμων.

Η Γηριατρική αξιολόγηση μπορεί να αποκαλύψει αναστρέψιμα προβλήματα που δε φαίνονται στην καθημερινή κλινική πράξη της Ογκολογίας και ακόμη μπορεί να προβλέψει πιθανές τοξικότητες από τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς, παρέχοντας μια καλύτερη εκτίμηση του με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής αλλά και τη σωστή χορήγηση της θεραπείας.(129,130)

8.1.1 Λειτουργικό επίπεδο

Το λειτουργικό επίπεδο των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο μπορεί να αξιολογηθεί με βάση συγκεκριμένες παραμέτρους που είτε αντλούνται από τους ίδιους με ερωτήσεις είτε σχετίζονται με την απόδοσή τους σε συγκεκριμένες λειτουργίες. Αυτές περιλαμβάνουν την ικανότητα του ασθενή να ολοκληρώσει καθημερινές δραστηριότητες όπως το να είναι ανεξάρτητος στο σπίτι και στην κοινωνία. (131, 132) Σε αυτές περιλαμβάνονται η ικανότητα του ασθενή να ολοκληρώσει καθημερινές δραστηριότητες, όπως το να είναι ανεξάρτητος στο σπίτι και στην κοινωνία. Η ανάγκη για βοήθεια στις καθημερινές δραστηριότητες έχει σχετιστεί με μειωμένες αντοχές στη θεραπεία και χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης.

Η φυσική κατάσταση ενός ασθενή μπορεί να αξιολογηθεί και με δύο βασικές δοκιμασίες (τεστ) όπως είναι η ταχύτητα βάδισης και το τεστ αξιολόγησης του χρόνου "σήκω και ξεκινά". Σε αρκετές μελέτες έχει φανεί πως η η ικανότητα για ταχύτερη βάδιση σχετίζεται και με αύξηση στην επιβίωση των ασθενών. Σε μία ομαδοποιημένη ανάλυση εννέα τυχαιοποιημένων μελετών με 30.000 συμμετέχοντες, οι Studenskietal κατέληξαν πως η ταχύτητα βάδισης μεγαλύτερη από 1 m/s είναι και συμβατή με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.(133) Οι Whiteetal βρήκαν πως και ο ρυθμός μείωσης της ταχύτητας βάδισης μπορούσε να αποτελέσει προβλεπτικό παράγοντα για την επιβίωση. Η ταχεία μείωση της ταχύτητας βάδισης σχετιζόταν με αυξημένη θνητότητα. Στη μελέτη υγείας, ηλικίας και σύνθεσης σώματος που συμπεριέλαβε 429 γηριατρικούς ασθενείς με καρκίνο φάνηκε πως η υψηλή ταχύτητα βάδισης σχετιζόταν με μειωμένο κίνδυνο θανάτου σε μεταστατικούς ασθενείς και αύξηση του διαστήματος ελεύθερου νόσου σε ασθενείς με μη μεταστατική νόσο.(134)

Η δοκιμασία "σήκω και ξεκίνα" είναι μία γρήγορη μέθοδος για την αξιολόγησητης κινητικής λειτουργίαςηλικιωμένων ασθενών. Υπολογίζεται ως ο χρόνος σε δευτερόλεπτα που θα χρειαστεί να σηκωθεί από μια καρέκλα χωρίς να στηρίζεται, να περπατήσει με το συνήθη του

ρυθμό, να γυρίσει πίσω στην καρέκλα του και να καθίσει. Από τα πρώιμα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης φάνηκε πως η συγκεκριμένη μέθοδος έχει καλή ευαισθησία και ειδικότητα για την αξιολόγηση των πτώσεων σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο. Ένα σκορ. > 13 δευτερόλεπτα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων.(135, 136)

8.1.2 Συννοσηρότητες

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν αυξημένη πιθανότητα για συνοδά νοσήματα που επηρεάζουν τόσο την πρόγνωση της νόσου πόσο και την ανοχή στη θεραπεία. Μερικά από τα συνηθέστερα νοσήματα είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια, η άνοια, παθήσεις του ήπατος και των πνευμόνων, οστεοπόρωση, απώλεια όρασης ή ακοής.(137, 138)

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη με 3759 ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου ΙΙ και ΙΙΙ που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία φάνηκε πως οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είχαν μεγαλύτερα ποσοστά συνολικής θνητότητας και υποτροπής. Στην πενταετία, το διάστημα ελευθερο νόσου, η συνολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο υποτροπών ήταν σημαντικά μικρότερο για τους ασθενείς με διαβήτη έναντι των ασθενών χωρίς διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη ΙΙ.(139)

Στους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο, η αλληλεπίδραση της θεραπείας με την συννοσηρότητα μπορεί να επηρεάσει το λειτουργικό status του ασθενή ή και να επιδεινώσει τα ήδη υπάρχοντα νοσήματα. Σε μία μελέτη που αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ συνόδων νοσημάτων, τοξικότητας, συνολικής επιβίωσης, χρόνου έως την υποτροπή, σε ηλικιωμένες γυναίκες που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία για καρκίνο μαστού σε πρώιμο στάδιο, η συννοσηρότητα βρέθηκε να έχει σχέση με μικρότερη συνολική επιβίωση και αυξημένη

τοξικότητα αλλά και υποτροπή.(140)

8.1.3 Νοητική λειτουργία

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο που αντιμετωπίζουν νοητικά προβλήματα έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου και υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης. Η νοητική λειτουργία είναι προβλεπτικός παράγοντας και για τη σωστή τήρηση της θεραπείας ανεξάρτητα από την πολυπλοκότητα του σχήματος. Οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται από μία ογκολογική ομάδα με τη σωστή υποστηρικτική αγωγή.(141)

Η χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων (αντιχολινεργικών, αντιψυχωτικών, κορτικοστεροειδών και οπιοειδών) έχει σχετιστεί με νοητική δυσλειτουργία στους ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας. Οι Hilmeretal. δημιούργησαν ένα δείκτη φαρμάκων που είναι χρήσιμος στην αλληλεπίδραση των φαρμάκων και τη δράση τους στη φυσική και νοητική κατάσταση των ασθενών.(142,143)

Comorbidity	Score
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

doi:10.1371/journal.pone.0154627.t003

Εικόνα 7: Charlson score

Patient Name:_____ **Date:**_____
Patient ID #_____

Katz Index of Independence in Activities of Daily Living		
Activities Points (1 or 0)	**Independence** (1 Point) **NO** supervision, direction or personal assistance.	**Dependence** (0 Points) **WITH** supervision, direction, personal assistance or total care.
BATHING Points: _____	**(1 POINT)** Bathes self completely or needs help in bathing only a single part of the body such as the back, genital area or disabled extremity.	**(0 POINTS)** Need help with bathing more than one part of the body, getting in or out of the tub or shower. Requires total bathing
DRESSING Points: _____	**(1 POINT)** Get clothes from closets and drawers and puts on clothes and outer garments complete with fasteners. May have help tying shoes.	**(0 POINTS)** Needs help with dressing self or needs to be completely dressed.
TOILETING Points: _____	**(1 POINT)** Goes to toilet, gets on and off, arranges clothes, cleans genital area without help.	**(0 POINTS)** Needs help transferring to the toilet, cleaning self or uses bedpan or commode.
TRANSFERRING Points: _____	**(1 POINT)** Moves in and out of bed or chair unassisted. Mechanical transfer aids are acceptable	**(0 POINTS)** Needs help in moving from bed to chair or requires a complete transfer.
CONTINENCE Points: _____	**(1 POINT)** Exercises complete self control over urination and defecation.	**(0 POINTS)** Is partially or totally incontinent of bowel or bladder
FEEDING Points: _____	**(1 POINT)** Gets food from plate into mouth without help. Preparation of food may be done by another person.	**(0 POINTS)** Needs partial or total help with feeding or requires parenteral feeding.
TOTAL POINTS: _____	**SCORING:** 6 = High (*patient independent*) 0 = Low (*patient very dependent*	

Source:
try this: Best Practices in Nursing Care to Older Adults, The Hartford Institute for Geriatric Nursing, New York University, College of Nursing, www.hartfordign.org.

MaineHealth

Εικόνα 8: Katz score

8.1.4 Επίπεδο θρέψης

Συχνά το χαμηλό επίπεδο θρέψης υποδιαγιγνώσκεται στους γηριατρικούς ασθενείς με καρκίνο. Το χαμηλό επίπεδο θρέψης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αιματολογική τοξικότητα, αυξημένη θνησιμότητα, μικρή ανοχή στη θεραπεία και παρατεταμένη νοσηλεία για τους ασθενείς αυτούς. Παρά το γεγονός ότι η κακή διατροφή μπορεί να αποδοθεί στην ίδια την νόσο, στην πλειοψηφία των ασθενών οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Υπάρχουν αρκετοί δείκτες για την αξιολόγηση της θρέψης όπως ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)και η απώλεια του σωματικού βάρους πάνω από 5% μέσα στους προηγούμενους έξι μήνες.(144)

8.1.5 Πολυφαρμακία

Ως πολυφαρμακία, ορίζεται η χρήση μεγάλου αριθμού διαφορετικών φαρμάκων(πέντε ή περισσοτέρων), περισσότερα απ' όσα ενδείκνυνται για τον ασθενή. Αν και η πολυφαρμακία είναι ένα πρόβλημα που αφορά όλες τις ηλικιακές ομάδες μπορεί να είναι πολύ σοβαρότερο σε ηλικιωμένους ασθενείς αλλά και η χρήση φαρμάκων για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο ή των ανεπιθύμητων ενεργειών των θεραπευτικών αγωγών, μπορεί να οδηγήσει σε αυτή.(145)

Η εφαρμογή περισσοτέρων της μίας φαρμακευτικής αγωγής οδηγεί και σε μεγάλες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών αλλά και σε πενιχρή ή υπολειπόμενη συμμόρφωση στην αγωγή. Ανάμεσα στους ασθενείς που λαμβάνουν συστημική αγωγή για συμπαγείς όγκους το 27% αυτών είχαν αλληλεπίδραση μεταξύ δύο ή περισσότερων φαρμάκων. Σε μια αναδρομική μελέτη με 244 γηριατρικούς ασθενείς (άνω των 70 ετών), οι Popaetal αξιολόγησαν τη σχέση της πολυφαρμακίας με την ανοχή στη θεραπεία.(146) Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η αυξημένη αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων οδηγούσε και σε μεγαλύτερη αιματολογική τοξικότητα. Σε πρόσφατη μελέτη με 500 ασθενείς άνω των 65

ετών που ξεκινούσαν νέα χημειοθεραπεία, η πολυφαρμακία παρατηρήθηκε στο 60% των ασθενών ενώ στο 29% περίπου η χρήση μη απαραίτητων φαρμάκων.(147,148).

8.1.6 Γηριατρικά σύνδρομα

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από κάποια κακοήθεια παρουσιάζουνμεγαλύτερη συχνότητα γηριατρικών συνδρόμων από τους υγιείς.Οι πτώσεις, η άνοια, η κατάθλιψη, η ευπάθεια, η οστεοπόρωση είναι μερικά από τα πιο συχνά σύνδρομα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ασθενείς αυτής της ηλικιακής τάξης που πάσχουν από κάποια κακοήθεια έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης γηριατρικών συνδρόμων από τους υγιείς. Σε ανάλυση ενός δείγματος 12.480 γηριατρικών ασθενών, το 60,3% των ασθενών που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο ανέφεραν και ένα τουλάχιστον γηριατρικό σύνδρομο έναντι του 53,2% των ασθενών με άλλη νόσο εκτός από κακοήθεια.(149)

Οι πτώσεις αποτελούν ένα συχνό πρόβλημα στους ηλικιωμένους ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο. Τόσο η διάγνωση του καρκίνου όσο και η χημειοθεραπεία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων. (150) Σε μελέτη 185 ασθενών με προχωρημένο καρκίνο το 50,3 % ανέφερε κάποιο περιστατικό πτώσης εξ΄ ίδίου ύψους, ενώ ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση της κακοήθειας έως την πτώση ήταν 96 μέρες.(151) Άλλη μελέτη έδειξε πως ο κίνδυνος των πτώσεων αυξάνεται με κάθε κύκλο χημειοθεραπείας καθώς και πως οι ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία με βαση την ταξανή είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο πτώσης από αυτούς που λάμβαναν πλατινούχο συνδυασμό.(152)

Από τα σημαντικότερα προβλήματα στους γηριατρικούς ασθενείς με καρκίνο, είναι η άνοια, η διαταραχή, δηλαδή, στη μνήμη και τη νοητική κατάσταση του ασθενή που επηρεάζει της καθημερινές του λειτουργίες. Σε ανάλυση βάσης δεδομένων με ηλικιωμένους ασθενείς, άνω των 67 ετών με καρκίνο παχέος εντέρου και άνοια παρατηρήθηκε ό,τι ήταν σχεδόν αδύνατο να υποβληθούν σε επεμβατικές μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας, με στόχο την ίαση.(153)

Παράλληλα η προϋπάρχουσα άνοια συνδεόταν με υψηλά επίπεδα θνητότητας οφειλόμενης κυρίως σε αιτία μη σχετιζόμενα με την κακοήθεια. Υπάρχουν αρκετές δοκιμασίες για την αξιολόγηση του νοητικού επιπέδου ενός ασθενή όπως το minimentaltest, ενώ να σημειωθεί πως πάντοτε σε ασθενή που παρατηρούνται συμπτώματα άνοιας θα πρέπει να γίνεται έλεγχος με απεικόνιση εγκεφάλου και ενδοκρινολογικό έλεγχο. Σε ασθενείς με ήπια μορφή άνοιας οι οδηγίες συστήνουν την επαναξιολόγηση των ασθενών κατά διαστήματα και ιδίως όταν υπάρχει πιθανότητα αλλαγής στο θεραπευτικό πλάνο.

Η ευπάθεια λοιπόν, σε γενικές γραμμές είναι ένα βιολογικό σύνδρομο που δείχνει μειωμένη αντοχή σε στρεσογόνους παράγοντες, που καθιστά τον ασθενή ευάλωτο στη θεραπεία και αυξάνει τον κίνδυνο για ανικανότητα, νοσηλεία στο νοσοκομείο και θάνατο. (154,155). Δύο βασικά είδη κριτηρίων χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της ευπάθειας. Το πρώτο είναι το FriedFrailty κριτήρια, όπου η ευπάθεια ορίζεται ως το κλινικό σύνδρομο που περιλαμβάνει τρεις από τις ακόλουθες καταστάσεις: απώλεια βάρους εξουθένωση, αδυναμία, μικρή ταχύτητα βάδισης, μικρή φυσική δραστηριότητα. (156) Από την άλλη τα Baltucci κριτήρια ευπάθειας περιλαμβάνουν παράγοντες όπως η ανεξαρτησία στις καθημερινές δραστηριότητες, τρεις ή περισσότερες συννοσηρότητες και ένα ή περισσότερα γηριατρικά σύνδρομα. Το τελευταίο αυτό σύστημα φαίνεται να είναι και περισσότερο χρήσιμο για την αξιολόγηση του «status» ασθενούς με καρκίνο.(157) Μάλιστα σε αναδρομική μελέτη 176 ασθενών, ηλικίας από 70 έως 94 ετών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο παχέος εντέρου έγινε σύγκριση των δύο αυτών συστημάτων και φάνηκε πως το δεύτερο ήταν πιο χρήσιμο στην πρόβλεψη μετεγχειρητικών επιπλοκών.(158)

8.2 Αντιμετωπίζοντας έναν γηριατρικό ασθενή με καρκίνο

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες: 1) 65-75 ετών, 2) 76 έως 85 ετών και 3) μεγαλύτεροι των 85 ετών. Όπως έχει αναφερθεί και προηγουμένως, η ηλικία χρονολογικά δεν μπορεί ναβασιστεί η πρόβλεψη του προσδόκιμου επιβιωσης στη χρονολογική ηλικία αποκλειστικά. Αν και δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί το προσδόκιμο ζωής ενός ασθενούς, είναι δυνατό να εκτιμηθεί αν θα ζήσει περισσότερο ή λιγότερο από ένα μέσο άνθρωπο της ίδιας ηλικίας.(159)

Ανεξάρτητα λοιπόν από την ηλικία, ένα άτομο που είναι πλήρως λειτουργικό, χωρίς πολύ σοβαρή συννοσηρότητα και που έχει τη δυνατότητα να λάβει αποφάσεις είναι ένας καλός υποψήφιος για κάθε μορφή θεραπείας του καρκίνου. Αντίθετα, ασθενείς οι οποίοι είναι εξαρτημένοι ακόμη και για τις βασικές καθημερινές λειτουργίες, με ή χωρίς συννοσηρότητα έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσίασουν επιπλοκές από τη θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει η αντιμετώπιση να εξατομικεύεται. Τα πιθανά οφέλη από τη θεραπεία του καρκίνου περιλαμβάνονυν παράταση της ολικής επιβίωσης, συντήρηση και βελτίωση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικότητας όπως επίσης και ύφεση των συμπτωμάτων.

8.2.1 Χειρουργική αντιμετώπιση

Σε γενικές γραμμές η ηλικία δεν αποτελεί τον κύριο παράγοντα για την αξιολόγησητου κινδύνου μιας επέμβασης αλλά η γενική κατάσταση του ασθενούς. (160) Μάλιστα, η διεθνής κοινότητα Γηριατρικής Ογκολογίας έχει αναφέρει πως σε πολλές κακοήθειες όπως σε καρκίνο μαστού, στομάχου και ήπατος, το χειρουργικό αποτέλεσμα σε ηλικιωμένους ασθενείς η πρόβλεψη επιβίωσης δε διαφέρει σημαντικά από τους νεότερους ασθενείς.(161)

Το εάν το πάσχον άτομο είναι εξαρτημένο στις καθημερινές δραστηριότητες αλλά και το εάν οι σχετικές επιδόσεις του βρίσκονται σε μη φυσιολογικό λειτουργικό επίπεδο είνια οι

σημαντικότεροι προβλέπτικοί παράγοντες για την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών αλλά και για την πιθανή παράταση του χρόνου νοσηλείας.

8.2.2 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί στον ασθενή είτε στα πλαίσια θεραπείας είτε στα πλαίσια ανακουφιστικής αγωγής. (162) Τα έως τώρα δεδομένα της βιβλιοογραφίας δείχνουν ότι γενικά η ακτινοθεραπεία είναι αρκετά δραστική και καλά ανεκτή έτσι ώστε η ηλικία από μόνη της να μην είναι παράγοντας που περιορίζει τη χρήση της σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο.(163) Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή από τους ακτινοθεραπευτές, ώστε οι ασθενείς αυτοί και να μην υπερθεραπευθούν αλλά και να μην υποθέραπευθούν λόγω κακής εκτίμησης του προσδόκιμου επιβίωσης. Η απόφαση να χορηγηθεί ακτινοθεραπεία σε γηριατρικούςασθενείς με καρκίνο θα πρέπει να στηρίζεται στους εξής παράγοντες: 1) αξιολόγηση του οφέλους και του κινδύνου που σχετίζεται με τη θεραπεία, 2)αξιολόγηση του λειτουργικού επιπέδου του ασθενούς και 3)κατανόηση της βιολογίας των διαφορετικών τύπων καρκίνου και των ανταποκρίσεων τους στη θεραπεία. Βέβαια, υπάρχουν πάντοτε και εναλλακτικές επιλογές για ασθενείς με αρκετά σοβαρά προβλήματα, με στόχο την εξασφάλισγ της μέγιστης υποστηρικτικής αγωγής, όπως για παράδειγμα οι υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία που μπορεί να βελτιώσει αρκετά την ανοχή στη θεραπεία χωρίς να την περιορίζει.(164)

8.2.3 Χημειοθεραπεία

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως η τοξικότητα της χημειοθεραπείας δεν είναι ούτε σοβαρότερη ούτε και πιο παρατεταμένη σε ασθένεις άνω των 70 ετών. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν θα πρέπει να γενικεύονται. Αρχικά, οι ασθενείς άνω των 80 ετών ήταν πολύ λίγοι στις μελέτες αυτές, ενώ ακόμη κι αυτοί που συμπεριελήφθησαν,

επιλέχθηκαν με πολύ συγκεκριμένα κριτήρια και δεν αντιπροσωπεύουν το γενικό πληθυσμό των γηριατρικών ασθενών αφού δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερα προβλήματα υγείας. Τέλος, τα περισσότερα σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες αυτές δόθηκαν σε χαμηλότερες δόσεις από αυτές που χρησιμοποιούνται συνήθως.(165-167)

Παρά ταύτα οι μελέτες αυτές είναι αρκετά σημαντικές για ένα πολύ βασικό λόγο. Έδειξαν πως η ηλικία από μόνη της δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση χημειοθεραπείας, αλλά πως χρειάζεται σωστή επιλογή ασθενών για το μέγιστο όφελος της θεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο. Η μεγαλύτερη ηλικία συνδέεται με αλλαγές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της θεραπείας αλλά και με αυξημένη ευαισθησία των ιστών στην τοξικότητα. Οι φαρμακοδυναμικές αλλαγές περιλαμβάνουν μειωμένη ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA, άρα και αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Οι φαρμακοκινητικές αλλαγές από την άλλη περιλαμβάνουν κυρίως μειωμένο GFR αλλά και ελαττωνένο όγκο κατανομής του φαρμάκου. Οι ηλικιωμένοι, λοιπόν, ασθενείς έχουν μεγάλο κίνδυνο για σοβαρή και παρατεταμένη μυελοκαταστολή (αναιμία, ουδετεροπενία. θρομβοπενία) και βλεννογονίτιδα, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, κεντρικής και περιφερικής νευροπάθειας, μυοκαρδιοπάθειας. Η χημειοθεραπεία μπορεί, επίσης,να μεταβάλλει την αίσθηση της ισορροπίας, την όραση, την ακοή και ο συνδυασμός των μεταβολών αυτών να οδηγήσει σε σύγχυση αλλά και λειτουργική εξάρτηση. (167) Αρκετές μελέτες έχουν γίνει ώστε να βρεθούν κατάλληλα εργαλεία για την αξιολόγηση της σοβαρής τοξικότητας σε γηριατρικούς ασθενείς. Οι Hurriaetal ανέπτυξαν ένα εργαλείο πρόβλεψης της τοξικότητάς που σχετίζεται με τη θεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο. (168) Σε ανεξάρτητη λοιπόν μελέτη με 250 ηλικιωμένους ασθενείς(άνω των 65 ετών), η ηλικία άνω των 72 ετών, ο τύπος του καρκίνου(γαστρεντερικού και ουροποιογεννητικού), το είδος χημειοθεραπείας, η τιμή της αιμοσφαιρίνης(άνδρες<11g/dl, γυναίκες <10g/dl), κάθαρση κρεατινίνης <34ml/min, προβλήματα ακοής, μια περισσότερες πτώσεις τους τελευταίους έξι μήνες, περιορισμένη

βάδιση, η ανάγκη βοήθειας για τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής αλλά και οι μειωμένες κοινωνικές δραστηριότητες ήταν οι προβλεπτικοί παράγοντες για τοξικότητα grade 3-5. Οι Extermannetal ανέπτυξαν την κλίμακα αξιολόγης κινδύνου της χημειοθεραπείας σε υψηλού κινδύνου ασθενείς (CRASH), που μπορεί να φανεί εξαιρετικά χρήσιμο σε γηριατρικούς ασθενείς κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας.(169) Στο μοντέλο αυτό, η διαστολική ΑΠ, η LDH, ο βαθμός στην κλίμακα IADL, και ο τύπος της θεραπείας είναι οι προβλεπτικοί παράγοντες για την αιματολογική τοξικότητα, ενώ για τη μη αιματολογική τοξικότητα χρησιμοποιήθηκαν η νοητική λειτουργία, το επίπεδο θρέψης, το λειτουργικό επίπεδο και ο τύπος της θεραπείας.

9 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι Ογκολόγοι και οι Χειρουργοί που θεραπεύουν ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού, θα πρέπει να αναγνωρίζουν πως το 60% περίπου των ασθενών είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία από 70 ετών και το 43% μεγαλύτεροι από 75 ετών, και τα ποσοστό αυτά μπορεί να αυξηθούν παραπάνω. (170)Πολλοί από τους ηλικιωμένους ασθενείς θα έχουν θέματα ευπάθειας και συννοσηρότητας, έχοντας έτσι ανάγκη από μεγαλύτερη προσοχή και εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η συννοσηρότητα, η μειωμένη λειτουργικότητα και η αυξημένη ηλικία σχετίζονται με πρώιμη μετεγχειρητική θνησιμότητα σε ασθενείς με κακοήθειες του γαστρεντερικού. Η διεθνής κοινότητα της Γηριατρικής Ογκολογίας συνέστησε οι ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού άνω των 65 ετών να αξιολογούνται συνολικά προεγχειρητικά τόσο για τη φυσική όσο και την πνευματική τους κατάσταση αλλά και την κοινωνική τους υποστήριξη. (172) Μία σημαντική πρόκληση στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι η ετερογένεια που παρουσιάζουν, καθώς η χρονολογική και η βιολογική ηλικία του οργανισμού δεν συμβαδίζουν πάντα.

Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου παραμένει η βασική αντιμετώπιση του καρκίνου παχέος εντέρου. Η βελτίωση που έχει παρατηρηθεί μέσα στα χρόνια σε ό,τι αφορά την επιβίωση των ασθενών αυτών οφείλεται στην μείωση της μετεγχειρητικής θνησιμότητας αλλά και στην πιθανή εξαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων.(173,174,175) Ωστόσο παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει γίνει στον τομέα αυτό, τα οφέλη είναι πολύ μικρότερα για τους ηλικιωμένους ασθενείς έναντι των νεότερων ασθενών. Τόσο η συννοσηρότητα και η επείγουσα χειρουργική εξαίρεση όσο και η ηλικία από μόνη της έχουν φανεί σε διάφορες μελέτες πως αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που επιβίωνουν κατά τον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά, έχει φανεί πως έχουν σχεδόν όμοια συνολική επιβίωση με τους νεότερους ασθενείς. (176,177)Έτσι στην αντιμετώπιση των

γηριατρικών ασθενών θα έπρεπε να δίνεται μεγάλο βάρος στην περιεγχειρητική φροντίδα αλλά και στο πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά. Οι Manceauetal κατέληξαν πως οι γηριατρικοί ασθενείς με καρκίνο του ορθού οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργική παρέμβαση θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια θεραπεία με τους νεότερους ασθενείς με μια προσαρμογή σε περιπτώσεις συννοσηρότητας και μειωμένης λειτουργικότητας. (178) Έως τώρα οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς, που υποβάλλονται σε χειρουργική εξαίρεση των όγκων τους, βρίσκονται πάντοτε σε κίνδυνο να υποθεραπευτούν ή να υπερθεραπευθούν, κι αυτό οδηγεί στο να έχουμε ένα κακό ογκολογικό αποτέλεσμα, αυξάνοντας την πιθανότητα για νοσηρότητα και θνητότητα. Θα πρέπει, λοιπόν, σε κάθε περίπτωση η θεραπεία και το χειρουργείο να εξατομικεύονται. Για παράδειγμα έχει παρατηρηθεί μικρότερη χειρουργική α νοσηρότητα, όταν αυτό καθυστερεί μετά από βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας. (179,180) Αλλά συνολικά σε έναν ασθενή ηλικιωμένο με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού που υποβάλλεται σε χειρουργείο θα πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα: να δημιουργηθεί ένα πρωτόκολλο αντιμετώπισης και να καθοριστούν οι ασθενείς οι οποίοι θα πρέπει να συζητηθούν και από γηρίατρο, να υπάρχει μια επίσημη φόρμα γηριατρικής αξιολόγησης και όπου αυτό δεν είναι εφικτό έστω κάποια γρήγορα εργαλεία αξιολόγησης της ευπάθειας, να γίνει προσπάθεια διόρθωσης προβλημάτων όπως η καχεξία είτε καρδιαγγειακά και αναπνευστικά προβλήματα, τα επείγοντα χειρουργεία θα πρέπει να περιοριστούν στο ελάχιστο θέλοντας να έχουμε ένα καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα, η δημιουργία στομίας θα πρέπει να γίνεται πολύ μεγάλη προσοχή, θα πρέπει η οικογένεια τους να ενημερώνεται αναλυτικά και στους ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να δίνονται κι άλλες εναλλακτικές για τον έλεγχο της νόσου ή για παρηγορική θεραπεία.(181)

9.1 Επικουρική χημειοθεραπεία

Τα οφέλη της επικουρικής χημειοθεραπείας με βάση τη φθοριοιυρακίλη (5FU) για ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, σταδίου III, είναι δεδομένα τόσο για τους νεότερους όσο και τους ηλικιωμένους ασθενείς.(182, 183) Υπάρχουν, όμως, ακόμα αρκετά αναπάντητα ερωτήματα. Με βάση τα αποτελέσματα τριών μεγάλων μελετών(MOSAIC, NSABP-C-07, XELOXA)(184-187) ο πλατινούχος συνδτασμός χημειοθεραπείας θεωρείται βασική επιλογή για τους ασθενείς με καρκίνο παχέος σταδίου III. Στη μελέτη MOSAIC(184), που συνέκρινε 2246 ασθενείς με στάδιο II και III καρκίνο παχέος εντέρου, μετά από χειρουργική εξαίρεση, φάνηκε πως η εξαετής επιβίωση επιτεύχθηκε στο 78,5% των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό FOLFOX4 έναντι 76% των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό 5FU/LV. Αναλύσεις σε υποομάδες έδειξαν πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό όφελος στο διάστημα ελεύθερο νόσου ή στη συνολική επιβίωση είτε για το στάδιο II και είναι ίδια στους ηλικιωμένους ασθενείς 70-75 ετών. Το διάστημα ελεύθερο νόσου και η συνολική επιβίωση στους ασθενείς 70-75 ετών ήταν παρόμοια με τους νεότερους ασθένειες για τα πρώτα τρία χρόνια της παρακολούθησης. Ωστόσο αρκετοί από τους ασθενείς αυτούς χάθηκαν στην παρακολούθηση λόγω θανάτου που οφειλόταν και σε άλλους παράγοντες.

Στη μελέτη NSABP-C-07, η προσθήκη της οξαλιπλατίνας στο σχήμα 5FU/LV (FLOX) βελτίωσε το ελεύθερο νόσου διάστημα σε ασθενείς με σταδίου II ή III καρκίνο παχέος εντέρου, με το όφελος αυτό να φαίνεται ακόμη και οκτώ χρόνια μετά. Η συνολική επιβίωση φάνηκε επίσης να αυξάνεται σε ασθενείς νεότερους των 70 ετών, οι οποίοι έλαβαν το FLOX έναντι του 5FU/LV, ενώ για τους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών δε φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά από την προσθήκη της πλατίνας. Όντως, οι ασθενείς αυτοί είχαν μικρότερη επιβίωση που θα μπορούσε όμως να αποδοθεί κυρίως στην τοξικότητα.(188) Η από του στόματος χορηγούμενη καπεσιταμπίνη, όπως αναφέρθηκε ήδη, είναι σχεδόν ισοδύναμη με το συνδυασμό 5FU/LV στη θεραπεία ασθενών με στάδιο III καρκίνο παχέος

εντέρου που φαίνεται πως έδωσε όφελος τους ασθενείς που το έλαβαν εναντίον του 5FU/LV στη μελέτη X-act σε ασθενείς άνω των 70 ετών(189,190). Στη μελέτη XELOXA(187), 1886 ασθενείς, με σταδίου III καρκίνο παχέος εντέρου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν XELOX ή bolus 5FU/LV. Από τα αποτελέσματα φάνηκε πως οι ασθενείς που έλαβαν το XELOX είχαν όφελος στο διάστημα ελεύθερο νόσου που αυξήθηκε με το χρόνο και διπλασιάστηκε μέσα στην πενταετία. Επίσης, η μελέτη έδειξε πως η αποτελεσματικότητα του σχήματος XELOX έδινε μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο υποτροπών και στους ασθενείς >65 και >70 ετών σε αντίθεση με τα αποτελέσματα από τις μελέτες MOSAIC και NSABP-C-07.

Η ανάλυση δεδομένων από 6 μελέτες για την επικουρική θεραπεία από τη βάση δεδομένων ACCENT δεν έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα του XELOX έαντι του 5FU/LV σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η ανάλυση τριών μελετών που περιλαμβάνουν πλατινούχους συνδυασμούς έδειξε όφελος από την προσθήκη της οξαλιπλατίνας τόσο στο διάστημα ελευθερο νόσου όσο και τη συνολική επιβίωση χωρίς αντίστοιχο όφελος να φαίνεται στους ασθενείς άνω των 70 ετών (191). Αν και δεν φάνηκε σημαντική συσχέτιση με την ηλικία, τα αποτελέσματα για την ολική επιβίωση ήταν οριακά στατιστικά σημαντικά (p=0.05). Έτσι, συνολικά το όφελος από την προσθήκη της οξαλιπλατίνας στο συνδυασμό 5FU/LV περιορίζεται στους ασθενείς που είναι νεότεροι των 70 ετών. Ένα ακόμη στοιχείο που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη λήψη απόφασης είναι και η πιθανότητα μακροχρόνιας τοξικότητας από την πλατίνα. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν πως σημαντικός αριθμός ασθενών αναφέρουν συμπτώματα νευροπάθειας σχετιζόμενα με την πλατίνα ακόμη και αρκετά χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας.Τα παρακάτω λοιπόν στοιχεία είναιδεδομένα: 1) Οι συνδυασμοί XELOX, FOLFOX θεωρούνται προτιμητέα θεραπευτική επιλογή στην επικουρική θεραπεία του καρκίνο παχέοςοντας, σταδίου III, ενώ το όφελος τους σε ασθενείς >70 ετών δεν είναι ξεκάθαρο, 2)με βάση τις παρενέργειες και την τοξικότητα της οξαλιπλατίνας κια των συνδυασμών, η προσθήκη της στο θεραπευτικό πλάνο σε

γηριατρικούς ασθενείς είνια στη δικαιοδοσία του θεράποντα ιατρού, 3)η μονοθεραπεία με φλουοροπυριμιδίνη ή ο συνδυασμός 5FU/LV αποτελεί μια καλή επιλογή για ηλικιωμένους ασθενείς, 4)το όφελος από τη χορήγηση επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου ΙΙ είναι αμφισβητήσιμο σε όλες τις ηλικίες.(181)

9.2 Θεραπεία μεταστατικού ΚΠΕ

Με εξαίρεση τις μελέτες που αφορούν ειδικά στους γηριατρικούς ασθενείς, στις υπόλοιπες οι ηλικιωμένοι που περιλαμβάνονται είναι ασθενείς που μπορούν να λάβουν κανονική δόση φαρμάκου.Έτσι, για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι τόσο η ιρινοτεκάνη όσο και η οξαλιπλατίνα σεσυνδυασμό με φλουοροπυριμιδίνες είναι καλά ανεκτές σε συγκεκριμένους ασθενείς, και άρα μπορούν να λάβουν πλήρη δόση.Τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την προσθήκη ιρινοτεκάνης έναντι της διπλέτας 5FU/LV έδειξε πως αν και το ποσοστό των ηλικιωμένων ασθενών άγγιζε μόλις το 22.3%, η αποτελεσματικότητα της ιρινοτεκάνης παρέμενε και για τους ασθενείς >70 ετών.(192) Μελέτη φάσης ΙΙ σε ασθενείς >70 ετών έδειξε πως ο συνδυασμός FOLFIRI είναι καλά ανεκτός σε ασθενείς με καλό λειτουργικό επίπεδο (performance status 0,1).(193)

Η μελέτη FOCUS2(194)συμπεριέλαβε 459 ασθενείς, μεταξύ των οποίων και ευπαθείς ασθενείς και αφού υποβλήθηκαν σε έλεγχο της φυσικής και διατροφικής τους κατάστασης, τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1:1 να λάβουν 5FU/LV, FOLFOX, capecitabine, CAPOX αντίστοιχα, στο 80% της συνιστώμενης δόσης τους. Η δοσολογία μπορούσε να αυξηθεί σε 6 εβδομάδες ανάλογα με την τοξικοτητα που είχαν εμφανίσει. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο διάστημα ελεύθερο νόσου και στην ολική επιβίωση με την προσθήκη της

οξαλιπλατίνας (5.8 έναντι 4.5 μήνες).Συνολικά, ωστόσο, φάνηκε όφελος από τη χορήγηση της πλατίνας και η μελέτη αυτή έδειξε πως η αξιολόγηση της συνολικής υγείας του ασθενή ήταν καθοριστικός προγνωστικός παράγοντας.

Δεύτερη μελέτη φάσης ΙΙΙ τυχαιοποίησε 282 γηριατρικούς ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου να λάβουν θεραπεία πρώτης γραμμής με 5FU/LVως μονοθεραπεία ή μαζί με ιρινοτεκάνη. Οι ασθενείς που έλαβαν ιρινοτεκάνη είχαν όφελος στο ρυθμό ανταπόκρισης αλλά όχι στο διάστημα ελεύθερο νόσου και τη συνολική επιβίωση. Εβδομήντα ένας (71) ασθενείς παρουσίασαν τοξικότητα gr 3-4, σε 41 ασθενείς έγινε μείωση της δόσης του φαρμάκου ενώ 54 ασθενείς χρειάστηκε να νοσηλευτούν, κατά το διάστημα των πρώτων 4 μηνών της θεραπείας. Από τη μελέτη αυτή, φάνηκε πως η χρήση της ιρινοτεκάνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς >75 ετώνμε περιορισμένη ανεξαρτησία και γνωστικές διαταραχές.(194)

Ηχορήγησητου bevacizumab, επίσης, έχειμελετηθεί σεγηριατρικούς ασθενείς, κυρίως σε μελέτες υποομάδων και μετανανλύσεις. Η μελέτη AGITGMAX συνέκρινε τη χρήση καπεσιταμπίνης, καπεσιταμπίνης και bevacizumab, καπεσιταμπίνης, bevacizumab και μιτομυκίνης C.Σε 99 ασθενείς >75 ετών το bevacizumab έδωσε όφελος στο διάστημα ελεύθερο νόσουχωρίς σημαντική τοξικότητα.(195) Η μελέτη AVEX (196), είναι μελέτη φάσης ΙΙΙ, που έδειξε το ρόλο του bevacizumab σε γηριατρικούς ασθενελίς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Σε 280 ασθενείς 70-87 ετών, με PS=0-2,που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν καπεσιταμπίνη μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με bevacizumab, φάνηκε πως ο συνδυασμός είχε υπεροχή στο ρυθμό ανταπόκρισης, το διάστημα ελέυθερο νόσου, ενώ τα αποτελέσματα για την ολική επιβίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Παράλληλα, η χορήγηση bevacizumab επιπρόσθετα σε πλατινούχο συνδυασμό φάνηκε από δύο μελέτες να υπερέχει σε ασθενείς >75 ετών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου.(197)

Σε Καναδική μελέτη 572 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου,

τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν cetuximab ή παρηγορική θεραπεία. Το 41% ήταν γηριατρικοί ασθενείς και φάνηκε πως η ολική επιβίωση ήταν όμοια σε κάθε ηλικιακή υποομάδα. Άλλες 3 μελέτες, φάσης ΙΙ έχουν δείξει ανάλογα αποτελέσματα. Σε ομαδοποιημένη ανάλυση της OPUS και CRYSTAL, η προσθήκη του cetuximab σε ασθενείς >70 ετών φάνηκε να αυξάνει την ολική επιβίωση(23.3 έναντι 15.1 μηνών) και αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυξήθηκαν με την προσθήκη τουcetuximab. Δεν φάνηκε διαφορά σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.(198)

Ανάλογα αποτελέσματα έχουν δείξει μελέτες και για άλλους παράγοντες, όπως το aflibercept και το regorafenib, στη δεύτερη κι έπειτα γραμμή θεραπείας, όπου τα αποτελέσματα από τις μελέτες δεν έχουν δείξει διαφορές στους γηριατρικούς ασθενείς με καλό λειτουργικό επίπεδο σε σχέση με νεότερους ασθενείς. (181)

9.3 Καρκίνος ορθού σε γηριατρικούς ασθενείς

Περίπου το 1/3 των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ορθοκολικό καρκίνο, έχουν νόσο στο ορθό. Παρά το γεγονός πως σημαντικό ποσοστό των ασθενών είναι>65 ετών, τα δεδομένα δείχνουν μεγάλες διαφορές στη διαχείριση της νόσου και μικρή χρήση της ακτινοθεραπείας είτε υπο τη μορφή μονοθεραπείας είτε σε συνδυασμό με χειρουργείο σε γηριατρικούς ασθενείς, ενώ χημειοθεραπεία σπάνια χορηγείται. (181) Δεδομένα από την καταγραφή στο Ηνωμένο Βασίλειο, μάλιστα, έδειξαν ότι χειρουργική εξαίρεση του όγκου διενεργήθηκε μόνο στο 21% των ασθενών άνω των 85 ετών έναντι 60% στο συνολικό πληθυσμό. Ωστόσο, με την πρόοδο του χρόνου, φαίνεται βελτίωση στη συνολική επιβίωση των γηριατρικών ασθενών (από 55% στο 64%), με τη βαθμιαία αύξηση της συχνότητας αξιολόγησης της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς και όχι μόνον της ηλικίας του. (199)

9.4 Θεραπευτικές επιλογές

Η ριζική εξαίρεση του όγκου στους ηλικιωμένους ασθενείς αμφισβητούνταν στο παρελθόν λόγω των αρκετών επιπλοκών αλλά και της ικανότητας των ασθενών αυτών να αναρρώσουν. Ωστόσο, καθώς πλέον έχει καθιερωθεί η ευπάθεια και όχι ηλικία σαν βασικός παράγοντας κινδύνου, η ριζική εξαίρεση του όγκου συστήνεται σε όλους τους ασθενείς. (200)

Αρκετές γνωστές τυχαιοποιημένες μελέτες, όπως η COLORII, CLASSICC, COREAN) (201, 202) έχουν δείξει ανάλογο όφελος τόσο από τη λαπαροσκοπική όσο και την ανοιχτή ριζική εξαίρεση του όγκου. Παράλληλα, άλλα δεδομένα έχουν δείξει πως η τοπική εκτομή του όγκου, είτε η διορθική ενδοσκοπική εξαίρεσή του, και η ελάχιστα επεμβατική διορθική χειρουργική εξαίρεση του όγκου, είναι μια ασφαλής επέμβαση και για τους ηλικιωμένους ασθενείς, >70 ετών, καθώς είναι λιγότερο επεμβατική και επιτρέπει στον ασθενή να αναρρώσει σύντομα και να έχει καλή ποιότητα ζωής με διατήρηση των σφιγκτήρων.

9.4.1 Προεγχειρητική θεραπεία

Η προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία είναι η συνιστώμενη αγωγή για τον τοπικά εκτεταμένο καρκίνο του ορθού, είτε σε συνδυασμό με καπεσιταμπίνη είτε με 5FU (203,204). Η χρήση της καπεσιταμπίνης χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κυρίως για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αλλά και για τους ασθενείς που μένουν μόνοι τους. Μία άλλη εναλλακτική και αρκετά αποτελεσματική πρακτική είναι η χορήγηση FOLFOX, ωστόσο η ανοχή της θεραπείας είναι αμφισβητούμενη και αυξημένη η πιθανότητα για την εμφάνιση τοξικότητας. (205)

Παράλληλα, από τις μελέτες δεν έχει φανεί διαφορά ανάμεσα στο μακροπρόθεσμο και βραχυπρόθεσμο σχήμα ακτινοθεραπείας, αν και το βραχυπρόθεσμο σχήμα συχνά προτιμάται λόγω μικρότερης τοξικότητας ακόμη και σαν παρηγορική θεραπεία(206). Για τους όγκους που εντοπίζονται στο ανώτερο ορθό, προτείνεται συχνά η αποφυγή της προεγχειρητικής

θεραπείας, κυρίως σε γηριατρικούς ασθενείς , αφού η χειρουργική εξαίρεση του όγκου φαίνεται να έχει παρόμοιο όφελος.(207)

9.4.2 Επιλογές ακτινοθεραπείας

Η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης και η ογκομετρική διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία μπορεί να αποτελέσουν ικανοποιητικές εναλλακτικές της συμβατικής ακτινοθεραπείας λόγω της μειωμένης τοξικότητας αλλά και της καλύτερης απορρόφησης της χημειοθεραπείας. (208)Επίσης, για όγκους σταδίου T1 και T2 στο μέσο και ανώτερο ορθό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η ενδοκοιλοτική χορήγηση ακτινοθεραπείας, καθώς έχει σχετιστεί με μειωμένη νοσηρότητα και μακροπρόθεσμο έλεγχο της νόσου σε ποσοστό >80%.(209,210) Σε ασθενείς με όγκους κατωτέρου ορθού, που δεν κρίνονται εξαιρέσιμοι η EBRT, η εξωτερική δηλαδή ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως παρηγορική αγωγή.

9.4.3 Μετεγχειρητική χημειοθεραπεία

Στον καρκίνο ορθού, η επικουρική χημειοθεραπεία ακολουθεί την εξαίρεση του όγκου, είτε ο ασθενής έχει λάβει προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία είτε όχι, ώστε να περιοριστούν η ολιγομεταστατική νόσος και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η ανασκόπηση της Cochrane , το 2012 με 9221 ασθενείς από 21 μελέτες έδειξε μικρό αλλά στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση και το διάστημα ελέυθερο νόσου από τη χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας.(211) Η μελέτητης EORTC 229121 μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση, στο διάστημα ελεύθερο νόσου ή στην αθροιστική επίπτωση των δευτεροπαθών εντοπίσεων, αν και η χημειοθεραπεία φάνηκε να μειώνει τα ποσοστά τοπικής υποτροπής.(212)

Ωστόσο, η απόφαση για τη χορήγηση μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας(φλουοροπυριμιδίνη μόνοθεραπεία ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα), θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση την

τοξικότητα της συμπληρωματικής θεραπείας αλλά και την πιθανότητα υποτροπής, κι έτσι με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της εταιρείας γηριατρικής ογκολογίας θα πρέπει η απόφαση να λαμβάνεται ανάλογα με την κρίση του θεράποντα. (181)

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη διεξήχθη με βάση το αρχείο της Παθολογικής Ογκολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού γενικού νοσοκομείου Ηρακλείου σε συνεργασία με το Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής και τις χειρουργικές κλινικές του ίδιου νοσοκομείου.Αναλύθηκαν αναδρομικώς στοιχεία από τους φακέλους των ασθενών από το 2001 μέχρι το 2017 από το αρχείο της παθολογικής ογκολογικής κλινικής. Επιλέχθηκαν όλοι οι ασθενείς άνω των 70 ετών με ΚΠΕ που έχουν λάβει θεραπεία ή παρακολουθούνται στην κλινική και τα εξωτερικά της ιατρεία. Αναλύθηκαν σε προοπτική βάση οι νέοι ασθενείς με διάγνωση ΚΠΕ από το 2013 και για 4 έτη μέσω της ηλεκτρονικής βάσης του εργαστηρίου παθολογικής Ανατομικής και των ΚΕΝ του ΠαΓΝΗ.

Δημιουργήθηκε μία ηλεκτρονική βάση δεδομένων όπου καταγράφονταν τα στοιχεία των ασθενών και οι παράμετροι προς μελέτη. Τα δεδομένα που θα καταγράφηκαν ήταν τα εξής: ηλικία, φύλο, ημερομηνία διάγνωσης(από την παθολογοανατομική εξέταση), κλινική σταδιοποίηση, σταδιοποίηση παθολογοανατομική του όγκου(TNM),αριθμός εξαιρεθέντων λεμφαδένες, τύπος επέμβασης, χαρακτηριστικά από μοριακή ανάλυση του όγκου(προφίλ μεταλλάξεων καθώς και κυκλοφορούντα κύτταρα μικρομεταστάσεων), συστηματική θεραπεία που έλαβε ο ασθενής καθώς και /ή ακτινοθεραπεία, τοξικότητα, πιθανή διακοπή της θεραπείας, αν παρουσίασε υποτροπή, πότε και ποια ήταν αυτή, θέση της υποτροπής, ενώ αν ο ασθενής έχει καταλήξει, πότε και από ποιά αιτία.Φυσικά, βασικό ερώτημα για τους γηριατρικούς ασθενείς είναι η συννοσηρότητα και η νοητική τους κατάσταση.

Καταγράφηκαν γι'αυτό το λόγο οι συνοδές παθήσεις και υπολογίστηκε η κατάσταση τους κατά την κλίμακα Charlson και την κλίμακα ASA της εταιρείας των αναισθησιολόγων.Παράλληλα, καταγράφονταν τα γηριατρικά σύνδρομα αλλά και η νοητική τους κατάσταση κατά τα λοιπά τεστ, όπως και ο δείκτης μάζας σώματος, ενδεικτικός για τη θρέψη και την κοινωνική πιθανά κατάσταση του ασθενή.Συμπεριλήφθηκαν και

εργαστηριακές μετρήσεις όπως ουρία, κρεατινίνη, αλβουμίνη, LDH, ολικά λευκώματα αλλά και μετρήσεις του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου προεγχειρητικά και μετά το πέρας της θεραπείας.Επίσης, παρατηρήσαμε αν εφαρμόζονται σε όλες τις περιπτώσεις οι ευρωπαϊκές και οι ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπισή του ορθοκολικού καρκίνου αλλά και η αιτιολογία της πιθανής απόκλισης από αυτές.

1.1 Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως συχνότητες με αντίστοιχα ποσοστά, ενώ η μέση τιμή και το εύρος τιμών χρησιμοποιήθηκαν για τις συνεχόμενες μεταβλητές. Το $\chi 2$ τεστ χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση συγκεκριμένων κατηγορικών παραμέτρων μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών και το Wilcoxon rank-sum τεστ για την αξιολόγηση των διαφορών των συνεχόμενων μεταβλητών.

Η συνολική επιβίωση (OS) υπολογίστηκε από τη στιγμή του χειρουργείου έως και την ημερομηνία θανάτου, από κάθε αιτία.Για τους ασθενείς που δεν είχαν αποβιώσει χρησιμοποιήθηκε η ημερομηνία της τελευταίας επίσκεψης.Το μέσο διάστημα παρακολούθησης και το μέσο διάστημα επιβίωσης, με το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης 95%, αξιολογήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier.

Οι περιγραφικές μεταβλητές και η αναλύσεις ολικής επιβίωσης αναλύθηκαν για την κάθε ομάδα ασθενών χωριστά αλλά και για το σύνολο των ασθενών. Το επίπεδο σημαντικότητας για όλες τις δοκιμασίες ορίστηκε η τιμή P=0.05. Οι αναλύσεις έγιναν με το λογισμικό SAS.

2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1 1η ομάδα ασθενών (αναδρομική ανάλυση 2000-2013, ομάδα Α)

Από το 2000 έως το 2013 καταγράφηκαν, αναδρομικά, 250 ασθενείς με μέση ηλικία τα 79 έτη (70-93 έτη). Όπως φαίνεται από τον **πίνακα 1**, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς ήταν ανδρες (60.8%) με όγκου σταδίου Τ3 και βαθμού κακοηθείας 1-2 (95.1%). Σε 240 ασθενείς κατά τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου εξαιρέθηκαν κατά μέσο όρο 16 λεμφαδένες (0-58 λεμφαδένες). 64 ασθενείς διαγνώστηκαν με όγκο στο ορθό, 64 με καρκίνο στο σιγμοειδές και 57 ασθενείς με όγκους δεξιό κόλον. Από τους 249 ασθενείς που είχαμε αναλυτικά στοιχεία, οι 246 (98.8%) υποβλήθηκαν σε επικουρική χημειοθεραπεία, ενώ νεοεπικουρική θεραπεία έλαβαν μόνο 3 ασθενείς.Το είδος της χημειοθεραπείας που έλαβαν οι 246 ασθενείς παρουσιάζεται στον **πίνακα 2**.

Συνολικά, οι 225 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη θεραπεία (90%), 222 από αυτούς που έλαβαν επικουρική θεραπεία και οι 3 που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία, ενώ 24 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία τους (9.6%). Για έναν ασθενή δεν υπήρχαν δεδομένα για τη θεραπεία που έλαβε. Οι λόγοι της διακοπής της θεραπείας παρουσιάζονται στον **πίνακα 3**.

99 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή της νόσου και 92 από τους 249 (με διαθέσιμα δεδομένα) απεβίωσαν. 19 ασθενείς είχαν διαγνωστεί με γηριατρικά σύνδρομα, με συχνότερη την οστεοπώρωση (10 ασθενείς) ακολουθούμενη από την κατάθλιψη (**πίνακας 4)**. Οι συννοσηρότητες των ασθενών εμφανίζονται στον **πίνακα 5**, ενώ το Charlson score για 170 ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα φαίνεται στον **πίνακα 6.** Οι περισσότεροι ασθενείς (40%), έιχαν χαμηλό Charlson score (=1), ενώ το 15.3% των ασθενών είχαν σκορ ίσο με 3.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΟΓΚΟΥ

	Total (N=250)
ΗΛΙΚΙΑ	79 (70.00,93.00)
ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ*	16.0(0.00,58.0)
BMI*	27.4(18.2,47.5)
CEA ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ*	2.3(0.10,3582.0)
ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ	4.2(2.0,8.3)
CR*	0.80(0.40,5.5)
ΦΥΛΟ	
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	98(39.2)
ΑΝΔΡΕΣ	152(60.8)
T*	
T2	5(13.5)
T3	29(81.1)
T4	2(5.4)
N*	
N0	12(42.9)
N1	10(35.7)
N2	5(17.9)
N3	1(3.6)
ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ	
IIa	2(0.84)
IIb	79(0.42)

IIIa	23(8.86)
IIIb	130(52)
IIIC	2 (0.84)
ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ	
ΥΨΗΛΗΣ-ΜΕΣΗΣ	233(95.1)
ΧΑΜΗΛΗΣ	12(4.9)
ΘΕΣΗ ΟΓΚΟΥ	
ΚΑΤΙΟΝ	18(7.3)
ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΟ	4(1.60)
ΟΡΘΟ	64(25.9)
ΔΕΞΙΟ ΚΟΛΟΝ	58(23.1)
ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ	92(37.2)
ΕΓΚΑΡΣΙΟ	10(4.0)
ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ	
ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	25(7.0)
ΔΕΞΙΑ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	57(22.61)
ΕΓΚΑΡΣΙΕΚΤΟΜΗ	7(2.5)
ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ	50(20)
ΚΟΙΛΙΟΠΕΡΙΝΕΙΚΗ	29(11.5)
ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	4(1.6)
ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΚΟΛΟΣΤΟΜΙΑ	1(0.41)
ΤΟΠΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ	1(0.41)
ΥΦΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	7(1.6)
ΧΑΜΗΛΗ ΠΡΟΣΘΙΑ	59(60.02)

ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	
ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ	246(98.8)
ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ	3 (1.2)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΕΙΔΟΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (N=246).

ΕΙΔΟΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	N	%
5FU-based	73	29.68
CAPECITABINE	36	14.64
5FU/Oxaliplatin	48	19.52
Capecitabine/Oxaliplatin	59	24.9
5FU/Irinotecan	11	3.49
CAPECITABINE/IRINOTECAN	17	6.92
PANOREX	1	0.41

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΑΙΤΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.

ΑΙΤΙΑ	**N**	**%**
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ	5	4.17
ΑΠΟΦΑΣΗ ΘΕΡΑΠΟΝΤΑ	1	4.17
ΑΔΥΝΑΜΙΑ	2	4.17
ΑΛΛΕΡΓΙΑ	1	4.17
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ	1	4.17
ΕΙΛΕΟΣ	1	4.17
ΕΛΛΕΙΨΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	1	4.17
ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	1	4.17
ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ	1	4.17
ΜΗ ΣΩΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	1	4.17
ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	1	4.17
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ	1	4.17
ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΝΟΣΟΥ	1	4.17
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΙ ΛΟΓΟΙ	3	4.17
ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ	1	4.17
ΑΓΝΩΣΤΟ	2	8.33

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	**N**	**%**
ΑΝΟΙΑ	3	15.79
ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	1	5.26
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	5	26.32
ΑΚΡΑΤΕΙΑ	1	5.26
ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ	10	52.63

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΕΣ

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ	**N**	**%**
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	89	35.6
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	24	9.6
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ(ΑΣΘΜΑ/ΧΑΠ)	14	5.6
ΚΥΠ	30	12
ΕΛΚΟΣ	5	2
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ/ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ	13	5.2

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	11	4.4
ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ	16	6.4
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ	4	1.6
ΒΑΛΒΙΔΟΠΑΘΕΙΑ	12	4.8
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	34	13.6
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	21	8.4
ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ	6	2.4
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	7	2.8
ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	6	2.4

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. CHARLSON SCORE (N=170).

CHARLSON	**N**	**%**
0	11	6.47
1	68	40.00
2	41	24.12
3	26	15.29
4	15	8.82
5	5	2.94
6	3	1.76
8	1	0.59

2.2 2η ομάδα ασθενών - προοπτική ανάλυση 2013-2018, ομάδα Β

Στη 2η ομάδα συμπεριλήφθηκαν 275 ασθενείς. Ο **πίνακας 7** παρουσιάζει τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών αλλά και των όγκων. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνδρες (61%), δεν είχαν ιστορικό άλλης νεοπλασίας (82.6%) ή θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού (91.4%). Το 59.1% των ασθενών είχε άριστο λειτουργικό επίπεδο (ECOGperformancestatus=0). Από τους 46 ασθενείς με θετικό ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, οι 35 είχαν διαγνωστεί με κάποια κακοήθεια στο έντερο, οι 21 είχαν θετικό οικογενειακό ιστοριό για κακοήθη νόσο του εντέρου και οι 15 είχνα διαγνωστεί με αδενοκαρκινωμα παχέος εντέρου.

115 ασθενείς είχαν ASAscore gradeI και 174 ασθενείς είχαν όγκους στο παχύ έντερο ενώ 76 στο ορθό. Από τους ασθενείς με νεοπλασματικη νόσο στο παχύ έντερο, οι 42 εντοπίζονταν στο σιγμοειδές ενώ από τους ασθενείς με καρκίνο ορθού, στους 28 εντοπιζόταν στο μέσο ορθό. Οι 222 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ολική κολονοσκόπηση ενώ οι 31 σε ορθοσκόπηση. 203 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κολονοσκόπηση μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων. συνολικά, 153 ασθενείς ανέφεραν ένα σύμπτωμα, 61 ανέφεραν 2 συμπτώματα και 23 τρία συμπτώματα. Αναλυτικά, τα διάφορα συμπτώματα αναφέρονται στον **πίνακα 8.**

Σταδιοποίηση της νόσου έγινε σε 199 ασθενείς (**πίνακας 9)** με την αξονική άνω-κάτω κοιλίας να αποτελεί την πιο συχνή εξέταση. Σε 40 ασθενείς υπήρχαν δεδομένα για τη λήψη νεοεπικουρικής θεραπείας με χημειοακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. 32 από τους ασθενείς αυτούς έλαβαν μακρύ σχήμα χημειοακτινοθεραπείας (25 ημέρες, συνολικά 50.4 Gy, ταυτόχρονα με 5FU ή capecitabine), ενώ 7 ασθενείς είχαν λάβει FOLFOX και ένας ασθενής είχε λάβει το βραχύ σχήμα θεραπείας (5 συνεδρίες με 5 Gy). Η νεοεπικουρική θεραπεία

αναβλήθηκε σε έναν ασθενή, ενώ 5 ασθενείς σταμάτησαν και 3 έλαβαν τροποποιημένη δόση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η μέση τιμή του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA) μετά την ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής θεραπείας για τους 20 ασθενείς που υπήρχαν δεδομένα ήταν 1.95 (0.5-12.3). Από τους 208 ασθενείς που είχαμε δεδομένα χειρουργείου, οι 173 υποβληθηκαν σε ανοιχτή επέμβαση, οι 23 σε λαπαροσκοπική, οι 10 σε υποβοηθούμενη λαπαροσκοπικά και οι 2 ασθενείς ενώ είχαν ξεκινησει λαπαροσκοπικά, οδηγήθηκαν σε ανοιχτό χειρουργείο. Ο **πίνακας 10** παρουσιάζει αναλυτικά τις επεμβάσεις που έγιναν. 6 ασθενείς χρειάστηκε να υποβληθούν εκ νέου σε επέβαση. Ο μέσος αριθμός λεμφαδένων που εξαιρέθηκαν ήταν 23 (0-81). 24 ασθενείς (από τους 31 με διαθέσιμα δεδομένα) είχαν MSI-H όγκους, οι 125 είχαν R0 εκτομή και οι 47 είχαν όγκους σταδίου DukesB.

Μονο 2 ασθενείς έλαβαν μετεγχειρητικά ακτινοθεραπεία, ενώ 31 έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία. Από αυτούς οι 17 έλαβαν FOLFOX, 2 έλαβαν XELOX, 3 FOLFIRI και 5 ασθενείς έλαβαν άλλη επικουρική θεραπεία.

Δεδομένα για τον τύπο των μεταστάσεων που αναπτύχθηκαν υπήρχαν για 22 ασθενείς και 13 από αυτούς είχαν μεταστατική νόσο τη στιγμή της διάγνωσης. Μοριακός έλεγχος έγινε σε 264 ασθενείς. 95 από τους 264 ασθενείς είχαν μετάλλαξη στο KRAS, 16 στο NRAS και 29 ασθενείς είχαν μετάλλαξη στο BRAF. Διαθέσιμα στοιχεία υπήρχαν για 19 ασθενείς που έλαβαν μετέπειτα γραμμές θεραπείας, οι 11 έλαβαν μόνο 1ης γραμμής θέραπεία (4 με FOLFIRI, 5 έλαβαν FOLFOX και 1 φλουοροπυριμιδίνες), 6 έλαβαν 2ης γραμμής θεραπεία (4 FOLFIRI και 2 FOLFOX) και 1 έλαβε 3ης γραμμής θεραπεία. Από τους ασθενείς που έλαβαν μετά την πρώτη γραμμή θεραπείας, 1 είχε πλήρη ύφεση νόσου, 4 μερική ύφεση και 7 εμφάνισαν πρόοδο νόσου. 3 ασθενείς εμφάνισαν τοξικότητα από τη θεραπεία,. Πιο συγκεκριμένα, 1 εμφάνισε ουδετεροπενία grIII, ένας ουδετεροπενία grII, και ένας εμφάνισε εμπύρετο.

Δεδομένα επιβίωσης υπήρχαν για 59 ασθενείς και σε 20 από αυτούς είχε αναφερθεί θάνατος.

Σε 15 από αυτούς ο θάνατος είχε αποδοθεί στη νόσο. 11 ασθενείς δεν ήταν συνεπείς στη συστηματική παρακολούθηση, ενώ ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 14.3 μήνες (95% Cl 9.4-21.1). Η μέση επιβίωση ήταν 25.2 μήνες (95% Cl 19.0-28.0). 3 ασθενής υποτροπίασαν τοπικά κατά μέσο όρο 12 μήνες μετά την επέμβαση ενώ 21 ασθενείς είχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι θέσεις υποτροπής εμφανίζονται στον **πίνακα 11.** 6 ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή σε 2 όργανα και 1 ασθενής σε 3.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7.ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΟΓΚΟΥ

	Total (N=275)
ΗΛΙΚΙΑ	72.0(17.0,90.0)
ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ(Kg)	77.0(30.0,172.0)
BMI	26.6(0.00,41.0)
CEA ΟΡΟΥ ΠΡΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ (ng/ml)	2.5(0.30,13395.3)
ΘΕΣΗ ΟΓΚΟΥ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΡΩΚΤΙΚΟ ΔΑΚΤΥΛΙΟ (mm)	60.0(0.00,400.0)
ΜΗΚΟΣ ΟΓΚΟΥ (mm)	40.0(4.0,80.0)
ΘΕΣΗ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΟΡΙΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΔΑΚΤΥΛΙΟ (mm)(ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΟΝΟΣΚΟΠΗΣΗ)	102.5(2.0,2500.0)
ΜΗΚΟΣ ΟΓΚΟΥ (mm)* (ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΟΝΟΣΚΟΠΗΣΗ)	36.0(3.0,300.0)
ΦΥΛΟ	

ΑΝΔΡΕΣ	163(61.0)
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	104(39.0)
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	
ΟΧΙ	219(82.6)
ΝΑΙ	46(17.4)
ΑΝ ΝΑΙ, ΣΕ ΠΟΙΟ ΟΡΓΑΝΟ	
ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ	35(83.3)
ΑΛΛΟ ΟΡΓΑΝΟ	7(16.7)
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	
ΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ	2(5.7)
ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ	6(17.1)
ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	25(71.4)
ΑΚΑΘΟΡΙΣΤΟ	2(5.7)
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	
ΟΧΙ	224(91.4)
ΝΑΙ	21(8.6)
ΑΝ ΝΑΙ, ΤΙ ΕΙΔΟΥΣ	
ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ	3(14.3)
ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	15(71.4)
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΙΚΟΓΕΝΟΥΣ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗΣ	1(4.8)
ΑΛΛΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	1(4.8)

HNPCC	1(4.8)
ECOG Performance Status	
Grade 0	146(59.1)
Grade 1	67(27.1)
Grade 2	24(9.7)
Grade 3	8(3.2)
Grade 4	2(0.81)
ASA grade	
ASA I	115(46.6)
ASA II	82(33.2)
ASA III	40(16.2)
ASA IV	9(3.6)
ASA V	1(0.40)
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ/ΟΡΘΟΥ	
ΟΡΘΟ	76(30.4)
ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ	174(69.6)
ΘΕΣΗ (ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ)	
ΤΥΦΛΟ	34(23.8)
ΑΝΙΟΝ ΚΟΛΟΝ	26(18.2)
ΗΠΑΤΙΚΗ ΚΑΜΠΗ	17(11.9)
ΕΓΓΥΣ ΕΓΚΑΡΣΙΟ	2(1.4)
ΜΕΣΟ ΕΓΚΑΡΣΙΟ	5(3.5)
ΑΠΩ ΕΓΚΑΡΣΙΟ	3(2.1)

ΣΠΛΗΝΙΚΗ ΚΑΜΠΗ	6(4.2)
ΚΑΤΙΟΝ ΚΟΛΟΝ	8(5.6)
ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ	42(29.4)
ΘΕΣΗ (ΟΡΘΟ)	
ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΟΡΘΟ(0-5 cm)	20(28.6)
ΜΕΣΟ ΟΡΘΟ (5-10 cm)	28(40.0)
ΑΝΩΤΕΡΟ ΟΡΘΟ (10-15 cm)	22(31.4)
ΛΟΓΟΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ ΓΙΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ	
SCREENING	13(5.5)
ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΑΛΛΗ ΝΟΣΟ	8(3.4)
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	203(86.4)
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	2(0.85)
ΑΛΛΟΣ	9(3.8)
ΠΡΩΚΤΟΣΚΟΠΗΣΗ	
ΟΧΙ	188(85.8)
ΝΑΙ	31(14.2)
ΕΜΦΑΝΙΣΗ	
ΠΟΛΥΠΟΕΙΔΗΣ	11(36.7)
ΕΛΚΩΤΙΚΟΣ	9(30.0)
ΔΑΚΤΥΛΙΟΕΙΔΗΣ	10(33.3)
ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟ ΤΟΥ ΑΥΛΟΥ…	
1/4 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	5(18.5)
1/3 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	2(7.4)

1/2 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	3(11.1)
2/3 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	2(7.4)
3/4 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	8(29.6)
4/4 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	7(25.9)
ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΟΝΟΣΚΟΠΗΣΗ	
ΟΧΙ	29(11.6)
ΝΑΙ	222(88.4)
ΕΜΦΑΝΙΣΗ	
ΠΟΛΥΠΟΕΙΔΗΣ	54(43.5)
ΕΛΚΩΤΙΚΟΣ	42(33.9)
ΔΑΚΤΥΛΙΟΕΙΔΗΣ	28(22.6)
ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟ ΤΟΥ ΑΥΛΟΥ(ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΟΝΟΣΚΟΠΗΣΗ)	
1/4 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	16(15.7)
1/3 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	7(6.9)
1/2 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	24(23.5)
2/3 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	13(12.7)
3/4 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	22(21.6)
4/4 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	20(19.6)

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Total (N=275)	**N**	**%**
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ		
ΟΧΙ	160	58.18
ΝΑΙ	115	41.82
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΕΝΩΣΕΩΝ		
ΟΧΙ	203	73.82
ΝΑΙ	72	26.18
ΔΙΑΡΡΟΙΑ		
ΟΧΙ	262	95.27
ΝΑΙ	13	4.73
ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΛΓΟΣ		
ΟΧΙ	224	81.45
ΝΑΙ	51	18.55
ΔΙΑΤΑΣΗ ΚΟΙΛΙΑΣ		
ΟΧΙ	255	92.73
ΝΑΙ	20	7.27
ΑΔΥΝΑΜΙΑ-ΑΝΟΡΕΞΙΑ		
ΟΧΙ	215	78.18
ΝΑΙ	60	21.82
ΑΛΛΟ	249	90.55

ΟΧΙ		
ΝΑΙ	26	9.45

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΠΙΚΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

	Total(N=275)
ΜΗΚΟΣ ΟΓΚΟΥ (mm)*	45.0(5.0,400.0)
ΑΠΟΣΤΑΣΗ ΑΠΟ ΠΡΩΚΤΙΚΟ ΔΑΚΤΥΛΙΟ(από μαγνητική τομογραφία) (mm)*	51.5(10.0,80.0)
ΜΕΓΙΣΤΗ ΔΙΗΘΗΣΗ ΠΕΡΑΝ ΤΟΥ ΜΥΙΚΟΥ ΧΙΤΩΝΑ	5.0(0.00,120.0)
ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΑΠΟΣΤΑΣΗ ΑΠΟ CRM (mm)*	2.0(0.00,12.0)
ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΑΠΟΣΤΑΣΗ ΑΠΟ ΔΙΗΘΗΜΕΝΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ Ή ΦΟΡΤΙΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΠΟ ΜΕΣΟΟΡΘΙΚΗ ΠΕΡΙΤΟΝΙΑ(mm)*	2.0(1.00,27.0)
ΤΟΠΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	
ΟΧΙ	21(9.5)
ΝΑΙ	199(90.0)
ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΠΙΚΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ	
MRI ΜΕ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΟΡΘΟΥ	20(10.2)
MRI ΑΝΩ-ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΙΑΣ	40(20.4)
CT ΑΝΩ-ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΙΑΣ	135(68.9)
ΔΙΟΡΘΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ	1(0.51)
MRI ΤΕΧΝΙΚΑ ΕΠΑΡΚΗΣ	

ΝΑΙ	19(100.0)
ΕΠΑΡΚΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ	
ΟΧΙ	9(4.9)
ΝΑΙ	174(95.1)
ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ?	
ΟΧΙ	25(14.1)
ΝΑΙ	152(85.9)
ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΓΚΟΥ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ	
ΠΟΛΥΠΟΕΙΔΗΣ	44(37.3)
ΕΛΚΩΤΙΚΟΣ	27(22.9)
ΔΑΚΤΥΛΙΟΕΙΔΗΣ	45(38.1)
ΔΙΑΤΡΗΣΗ	2(1.7)
ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟ ΤΟΥ ΑΥΛΟΥ	
1/4 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	9(10.0)
1/3 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	11(12.2)
1/2 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	17(18.9)
2/3 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	12(13.3)
3/4 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	21(23.3)
4/4 ΤΗΣ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ	20(22.2)
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΑΡΧΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ (Τ)	
Tx	7(5.7)
T1	5(4.1)
T2	18(14.8)
T3a	17(13.9)

T3b	29(23.8)
T3c	17(13.9)
T3d	8(6.6)
T4a	17(13.9)
T4b	4(3.3)
ΕΠΑΠΕΙΛΟΥΜΕΝΟ Η ΔΙΗΘΗΜΕΝΟ CRM?*	
ΟΧΙ	59(75.6)
ΝΑΙ	19(24.4)
ΑΝ ΝΑΙ, ΣΕ ΠΟΙΑ ΘΕΣΗ..	
ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΚΑΜΨΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ	8(53.3)
ΣΤΟ ΥΨΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΚΑΜΨΗΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ	5(33.3)
ΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΚΑΜΨΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ	2(13.3)
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΒΛΕΝΝΣ	
ΟΧΙ	67(97.1)
ΝΑΙ	2(2.9)
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ (N)	
Nχ	4(8.2)
N0	19(38.8)
N1	16(32.7)
N2	10(20.4)
ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΤΟ ΥΨΟΣ ΤΟΥ	

ΜΕΣΟΟΡΘΟΥ	
ΟΧΙ	67(80.7)
ΝΑΙ	16(19.3)
ΕΜVΙ	
ΝΑΙ	12(26.09)
ΟΧΙ	34(73.91)
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΣΦΙΓΚΤΗΡΕΣ	
ΟΓΚΟΣ ΕΝΤΟΣ ΤΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ, ΧΩΡΙΣ ΝΑ ΔΙΗΘΕΙ ΤΟ ΜΥΙΚΟ ΧΙΤΩΝΑ	4(36.4)
ΟΓΚΟΣ ΠΟΥ ΔΙΗΘΕΙ ΤΟ ΜΥΙΚΟ ΧΙΤΩΝΑ, ΧΩΡΙΣ ΝΑ ΕΚΤΕΙΝΕΤΑΙ ΣΤΟ ΔΙΑΣΦΙΓΚΤΗΡΙΚΟ ΧΩΡΟ	4(36.4)
ΟΓΚΟΣ ΠΟΥ ΔΙΗΘΕΙ ΤΟ ΔΙΑΣΦΙΓΚΤΗΡΙΚΟ ΧΩΡΟ	3(27.3)
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟ/ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	
ΣΤΑΔΙΟ 2:ΜΕΓΙΣΤΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ (ΙΝΩΣΗ,ΑΠΟΥΣΙΑ ΟΓΚΟΥ Ή ΕΛΑΧΙΣΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΟΓΚΟΥ)	10(62.5)
ΣΤΑΔΙΟ 3: ΜΕΤΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ (> 50% ΙΝΩΣΗ Ή ΒΛΕΝΝΗ)	5(31.3)
ΣΤΑΔΙΟ 5:ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ	1(6.3)

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ	**ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ**
ΔΕΞΙΑ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	70(33.2)
ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΔΕΞΙΑ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	12(5.7)
ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	24(11.4)
ΤΜΗΜΑΤΕΚΤΟΜΗ	3(1.4)
ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ	23(10.9)
ΧΑΜΗΛΗ ΠΡΟΣΘΙΑ ΕΚΤΟΜΗ	50(23.7)
ΕΝΔΟΣΦΙΓΚΤΗΡΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ	4(1.9)
ΚΟΙΛΙΟΠΕΡΙΝΕΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ	6(2.8)
Extra-Levator (Cylindrical) APE (ELAPE)	2(0.95)
ΕΓΚΑΡΣΙΕΚΤΟΜΗ	4(1.9)
HARTMANN	3(1.4)
ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	5(2.4)
ΟΛΙΚΗ ΕΞΑΙΡΕΣΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ	2(0.95)
ΔΙΟΡΘΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ(TAMIS)	2(0.95)
ΛΑΠΑΡΟΤΟΜΙΑ	1(0.47)

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. ΘΕΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

	ΑΣΘΕΝΈΣ(N=61)
ΉΠΑΡ	
ΌΧΙ	48(78.7)
ΝΑΙ	13(21.3)
ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ	
ΟΧΙ	51(83.6)
ΝΑΙ	10(16.4)
ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟ	
ΟΧΙ	58(95.1)
ΝΑΙ	3(4.9)
ΑΛΛΟ	
ΟΧΙ	58(95.1)
ΝΑΙ	3(4.9)

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. ΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

	N=264	
	wt	mut
KRAS	169 (64%)	95 (36%)
NRAS	248	16 (6%)
BRAF	235 (89%)	29 (11%)
	proficient	deficient
MMR	218 (82.6%)	46 (17.4%)

2.3 Συνολική ανάλυση και των δύο υποομάδων

Συνολικά στη μελέτη αναλύθηκαν 525 ασθενείς . Οι 250 είχαν διαγνωσθεί έως το 2013 και οι υπόλοιποι αργότερα έως το 2018. Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 76 έτη, με τους ασθενείς στην πρώτη ομάδα να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία τη στιγμή της διάγωσης σε σχέση με τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας (79 έναντι 72 ετών, Wilcoxonranksump<0.001) **(πίνακας 13)**. Στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση κατά μέσο όρο είχαν εξαιρεθεί 18 λεμφαδένες (0-81), ενώ φάνηκε πως στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας είχαν μεγαλύτερο αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων από την πρώτη ομάδα (μέση τιμή 23 έναντι 16, Wilcoxonranksump<0.001). Τόσο ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και οι τιμές του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου προεγχειρητικά δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομαδες (p=0.071 και p=0.16 αντίστοιχα).

326 ασθενείς (65.6%) είχαν νόσο στο παχύ έντερο, σε 140 ασθενείς ο όγκος εντοπιζόταν στο ορθό και 31 ασθενείς είχαν νόσο και στο παχύ έντερο και στο ορθό. Οι ασθενείς με όγκους του παχέος εντέρου εμφανίονταν κυρίως στην ομάδα Β έναντι της ομάδας Α (Chi-squarep<0.001).

Συνολικά, 277 ασθενείς έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία (246 από την ομάδα Α και 31 από την ομάδα Β. 3 ασθενείς από την ομάδα Α έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Οι τύποι της χημειοθεραπείας που χορηγήθηκαν φαίνονται στον **πίνακα 14.** Το είδος της επέμβασης που υποβλήθηκαν ήταν διαθέσιμο σε 460 ασθενείς (249 από τους 250 της ομάδας Α και 211 από 275 της ομάδας Β). Οι περισσότεροι υποβλήθηκαν σε χαμηλή πρόσθια εκτομή (συνολικά 112 ασθενείς, 62 της ομάδας Α και 50 της ομάδας Β) ενώ 105 ασθενείς υποβλήθηκαν σε δεξιά κολεκτομή (οι 70 από αυτούς ήταν ασθενείς της ομάδας Β)**(πίνακας 15)**.

Από τους 306 ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα (58.3% του δείγματος), οι 122 ασθενείς(39.6%) είχαν πρόοδο νόσου και οι 112 ασθενείς από τους 308 απεβίωσαν. Ο μέσος

χρόνος παρακολούθησης ήταν 56.1 μήνες (61.3 μήνες για τους ασθενείς της ομάδας Α και 14.3 μήνες για τους ασθενείς της ομάδας Β, log-rankp<0.001). Η μέση επιβίωση ήταν 80.6 μήνες (95%Cl 74.4-97.3). Οι ασθενείς της υποομάδας Α είχαν μεγαλύτερη ολική επιβίωση από τους ασθενείς της ομάδας Β (μέση επιβίωση: 86.9 μήνες έναντι 25.2 μηνών, logrankp<0.001).

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

	ΑΣΘΕΝΕΙΣ(N=525)	**Group A (N=250)**	**Group B (N=275)**	**p-value**
ΗΛΙΚΙΑ	76.0(17.0,93.0)	79.0(62.0,93.0)	72.0(17.0,90.0)	***<0.001***[b]
ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ	18.0(0.00,81.0)	16.0(0.00,58.0)	23.0(0.00,81.0)	***<0.001***[b]
BMI*	27.1(0.19,47.5)	27.4(18.2,47.5)	26.7(0.19,41.0)	0.071[b]
CEA	2.3(0.10,13395.3)	2.3(0.10,3582	2.5(0.30,13395.3)	0.16[b]
ΠΡΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ				

		.0)		
ΦΥΛΟ				0.95[c]
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	202(39.1)	98(39.2)	104(39.0)	
ΑΝΔΡΕΣ	315(60.9)	152(60.8)	163(61.0)	
ΘΕΣΗ				***<0.001***[c]
ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ	326(65.6)	152(61.5)	174(69.6)	
ΟΡΘΟ	140(28.2)	64(25.9)	76(30.4)	
ΚΑΙ ΣΤΑ ΔΥΟ	31(6.2)	31(12.6)	0(0.0)	

ΠΙΝΑΚΑΣ 14.ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

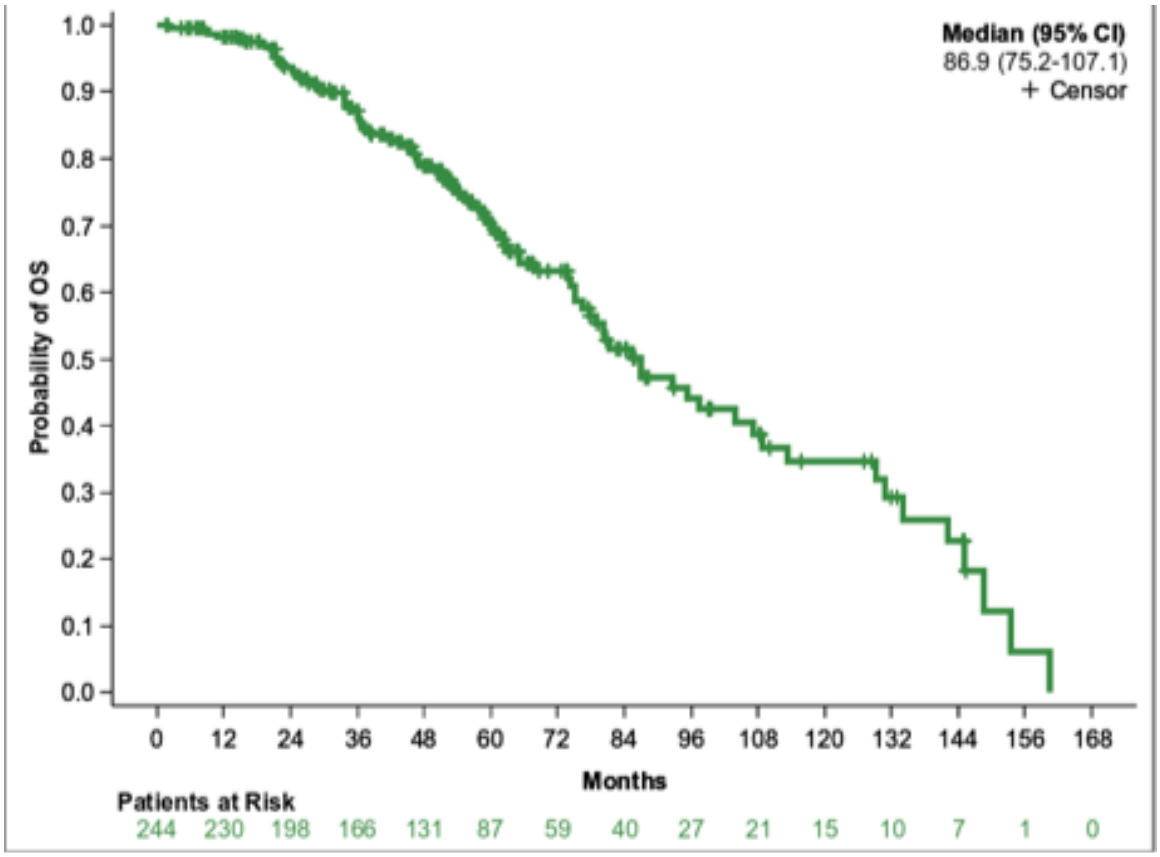
ΕΙΔΟΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ				
	Group A		Group B	
	N=250	%	N=275	%
5FU-based	73	29.68	0	0
CAPECITABINE	36	14.64	0	0
5FU/Oxaliplatin	48	19.52	17	54.84
Capecitabine/Oxaliplatin	59	24.9	2	6.45
5FU/Irinotecan	11	3.49	3	9.68
CAPECITABINE/IRINOTECAN	17	6.92	0	0
PANOREX	1	0.41	0	0

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ ΣΥΝΟΛΙΚΑ

	Total		**Group A**		**Group B**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Επέμβαση						
ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	14	2.83	1	0.4	12	5.69
Extra-Levator (Cylindrical) APE	2	0.43	0	0	2	0.95
ΥΨΗΛΗ ΠΡΟΣΘΙΑ ΕΚΤΟΜΗ	4	0.87	4	1.61	0	0
HARTMANN	3	0.65	0	0	3	1.42
ΔΙΑΣΦΙΓΚΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΟΜΗ	4	0.87	0	0	4	1.9
ΛΑΠΑΡΟΤΟΜΙ	1	0.22	0	0	1	0.47
ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	34	7.39	10	4.02	24	11.4
ΧΑΜΗΛΗ ΠΡΟΣΘΙΑ ΕΚΤΟΜΗ	113	24.57	63	25.3	50	23.7
ΔΕΞΙΑ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	105	22.83	35	14.0	70	33.2
ΥΦΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	7	1.52	7	2.81	0	0
ΤΜΗΜΑΤΕΚΤΟΜΗ	3	0.65	0	0	3	1.42

ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ	70	15.22	46	18.87	23	10.9
ΚΟΙΛΙΟΠΕΡΙΝΕΙΚΗ	34	7.39	28	11.2	6	2.84
ΤΕΜ	1	0.22	1	0.4	0	0
ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	9	1.96	4	1.61	5	2.37
ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΕΚΤΟΜΗ ΟΡΘΟΥ	2	0.43	0	0	2	0.95
ΔΙΟΡΘΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ	2	0.43	0	0	2	0.95
ΕΓΚΑΡΣΙΕΚΤΟΜΗ	10	2.17	6	2.41	4	1.9
ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΗΜΙΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	8	1.74	8	3.21	0	0
ΜΕΡΙΚΗ ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ	1	0.22	1	0.4	0	0
ΜΕΡΙΚΗ ΕΓΚΑΡΣΙΕΚΤΟΜΗ	1	0.22	1	0.4	0	0
ΟΡΘΟΣΙΓΜΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ	4	0.87	4	1.61	0	0
ΔΕΞΙΑ ΗΜΙΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	20	4.35	20	8.03	0	0
ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ +ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΚΤΟΜΗ	1	0.22	1	0.4	0	0

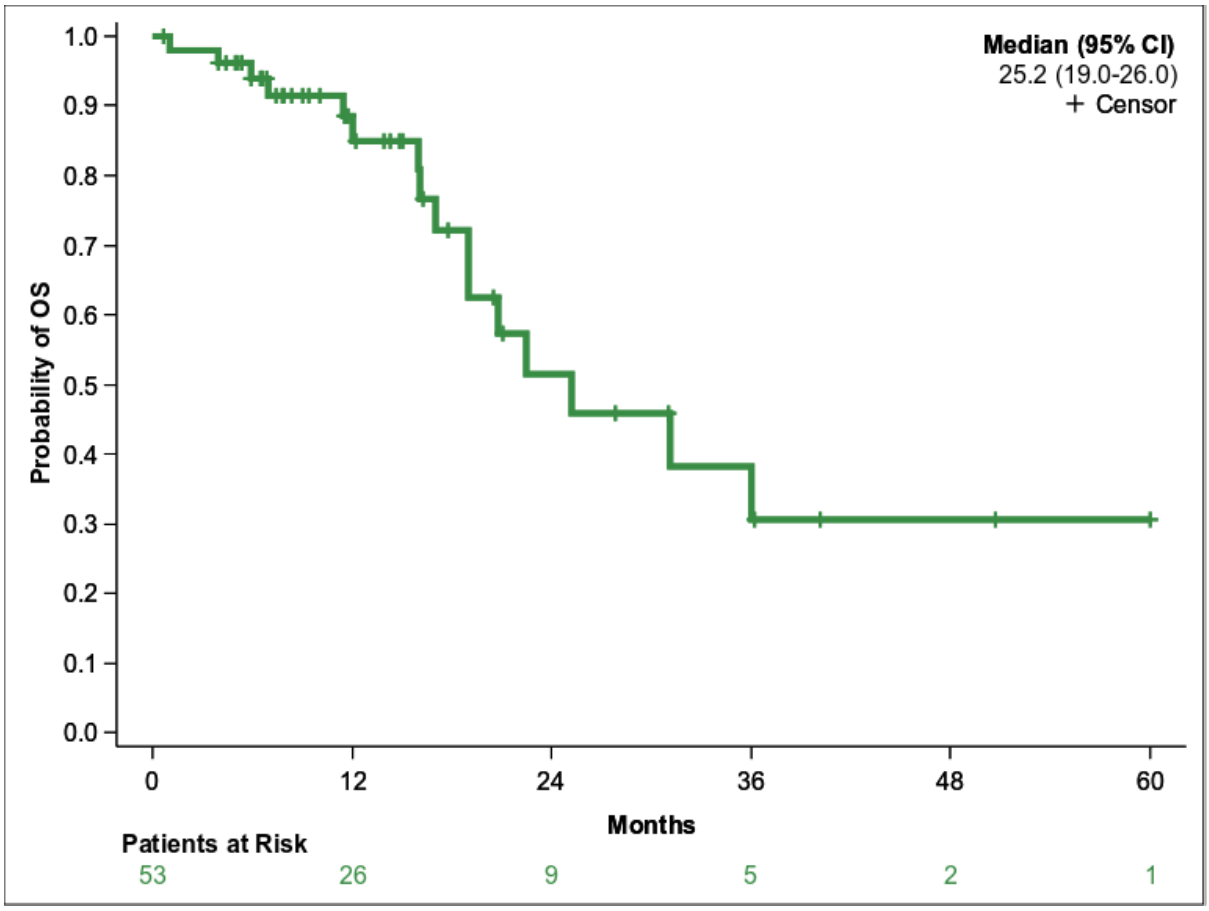
Παρακάτω ακολουθούν και οι καμπύλες πιβίωσης Kaplan-Meier, τόσο για την κάθε ομάδα χωριστά, όσο και για τις δύο υποομάδες.

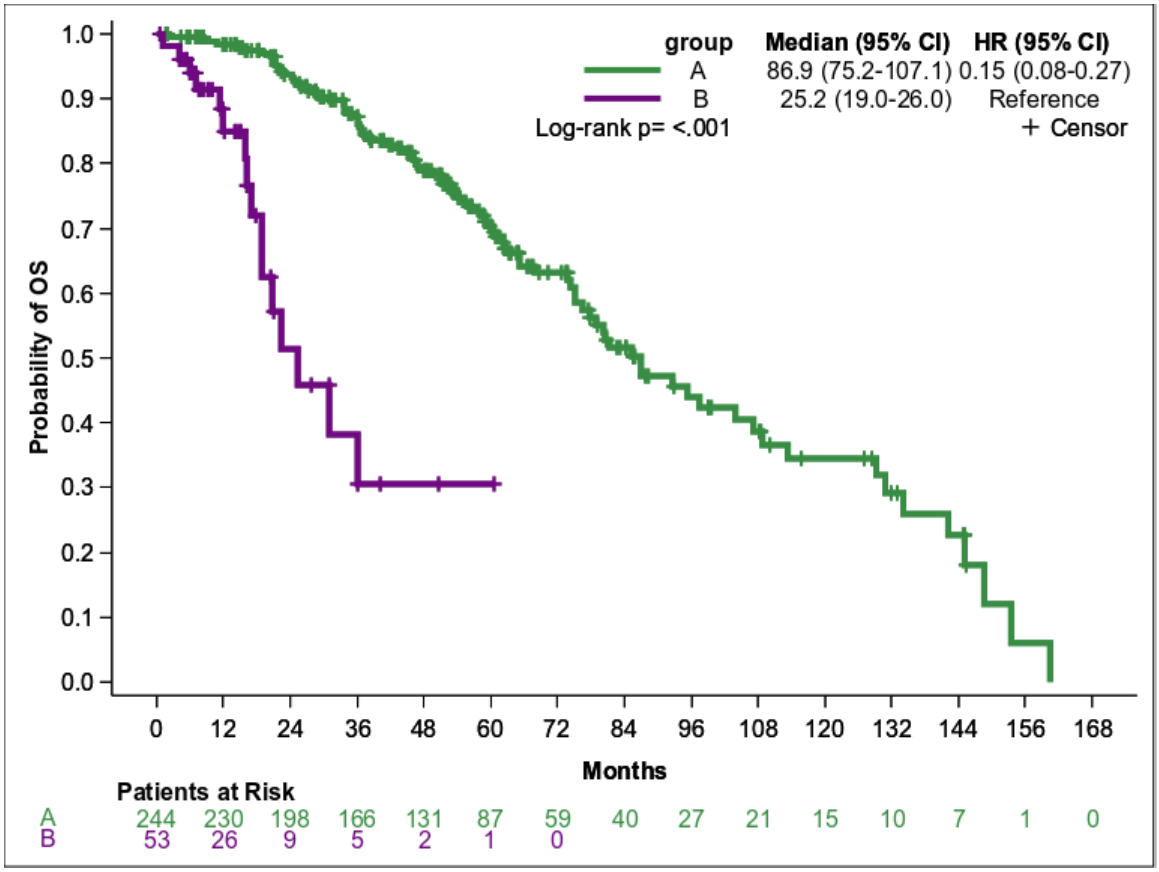


ΟΜΑΔΑ Α

Εικόνα 9:καμπύλη επιβίωσης για την υποομάδα Α(2000-2013)

Εικόνα 10: καμπύλη επιβίωσης για την ομάδα Β(2013-2018)





Εικόνα 11: Καμπύλες επιβίωσης συγκριτικά και των 2 υποομάδων

2.4 Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ PANITUMUMAB ΣΕ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ

Η μέση επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού έχει αυξηθεί με το συνδυασμό χημειοθεραπείας και στοχεύσιμων παραγόντων, όπως bevacizumab, cetuximab, panituumab, aflibercept, regorafenib. Ωστόσο, δεν έχει ξεκαθαριστεί αν η πρόοδος αυτή μπορεί να εφαρμοστεί και στους ηλικιωμένους ασθενείς. Μάλιστα, πιο συγκεκριμένα, πολύ λίγα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία για την εφαρμογή των anti-EGFRμονοκλωνικών αντισωμάτων, όπως το cetuximabκαι το panitumumab σε γηριατρικούς ασθενείς. Σε μελέτη φάσης ΙΙΙ του panitumumab σε σύγκριση με παρηγορική αγωγή, σε πολυθεραπευμένους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, φάνηκε σημαντικό όφελος στο διάστημα ελεύθερο νόσου ανεξαρτήτως της ηλικίας των ασθενών. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας αναδρομικής μελέτης ήταν η αξιολόγηση της χρήσης του panitumumabσε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε γηριατρικούς ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού.

2.4.1 Μέθοδος

Συλλέχθηκαν και καταγράφηκαν δεδομένα από ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, που είχαν λάβει τουλάχιστον έναν κύκο θεραπείας με συνδυασμό χημειοθεραπείας και anti-EGFRπαράγοντα, τη χρονική περίοδο 2009-2014, από 13 κέντρα. Πρωτοταγές καταληκτικό σημείο ορίστηκε το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (από τη στιγμή διάγνωσης της μεταστατικής νόσου έως τη διάγνωση της προόδου νόσου ή του θανάτου του ασθενούς, από οποιοδήποτε αίτιο). Δευτεροταγή καταληκτικά σημεία ήταν η μέση επιβίωση,

η ανταπόκριση στη θεραπεία (με βάση τα κριτήρια RECIST) και η τοξικότητα που εμφάνισαν οι ασθενείς (με βάση το NCTCAEgrading). Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS.

2.4.2 Αποτελέσματα

2.4.2.1 Χαρακτηριστικά ασθενών

Από το 2009 έως το 2014, καταγράφηκαν συνολικά 110 ασθενείς ηλικίας >65 ετών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 74 έτη (66-88 έτη) και οι 76 ασθενείς ήταν άνδρες (69.9%).Η φυσική κατάσταση κατά ECOGήταν 0-1 σε 105 ασθενείς και 2 σε 5 ασθενείς. 96 ασθενείς είχαν διαγνωστεί με καρκινώματα grI-II (84.5%). Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο παχέος εντέρου και 16 ασθενείς (14.5%) είχαν λάβει ακτινοθεραπεία είτε ως παρηγορική θεραπεία (1.8%), είτε στα πλαίσια χημειο-ακτινοθεραπείας (12.7%). Ομέσος αριθμός δευτεροπαθών εστιών ήταν 2 (εύρος 1-5) και η πλειοψηφία των ασθενών (53.5%) είχαν μεταστατική νόσο στο ήπαρ. Από το μοριακό προφίλ των ασθενών, όλοι είχαν KRASwt όγκους και από τους 15 ασθενείς όπου υπήρχε διαθέσιμο βιοπτικό υλικό όλοι είχαν NRASwtόγκους και 1 ασθενείς έφερε τη μετάλλαξη BRAFV600E.

Όσον αφορά τη θεραπεία που έλαβαν οι ασθενείς, οι 70 ασθενείς (63.6%) έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την ιρινοτεκάνη (FOLFIRI) και οι 40 ασθενείς (36.4%) έλαβαν πλατινούχο συνδυασμό (FOLFOX/CAPOX). Στην πλειονότητα τους αφορούσαν σε όγκους του αριστερού κόλου (78.2%) ενώ 21.2% των όγκων εντοπίζονταν στο δεξιό κόλον.

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Feature	N	%
Age		
Median (min–max)	74 (66–88)	
Sex		
Male	76	69.9
Female	34	31.6
PS[a]		
0-1	105	95.4
2	5	4.6
Grade		
1–2	93	84.5
3	17	15.5
Localization of disease		
liver	61	53.5
lung	32	28.1
bone	3	2.6
adrenals	3	2.6
other	15	13.2
Previous RT[b]		
Radical (with CHT[c] for rectal cancer)	13	12.3
palliative	2	1.8
no	98	85.9
NRAS mutations		
WT[d]	15	13.2
unknown	95	86.4
$BRAF^{V600E}$ mutation		
mutant	1	0.9
WT	14	12.3
unknown	95	86.4
Treatment Regimen		
FOLFIRI	70	63.6
FOLFOX/CAPOX	40	36.4
Primary Tumor Location		
Left Colon	86	78.2
Right Colon	24	21.8

2.4.2.2 Συμμόρφωση στη θεραπεία

Συνολικά χορηγήθηκαν 893 κύκλοι χημειοθεραπείας με 8 κύκλους κατά μέσο όρο ανά ασθενή (564 κύκλοι FOLFIRI/panitumumab, 196 κύκλοι FOLFOX/panitumumab
και 133 κύκλοι με CAPOX/panitumumab. Καθυστέρηση στη θεραπεία παρατηρήθηκε σε 70 κύκλους FOLFIRI/panitumumab, 24 κύκλους FOLFOX/panitumumab και 18 κύκλους CAPOX/panitumumab. Μείωση δόσεων κρίθηκε απαραίτητη σε 66 κύκλους που αντιστοιχούσαν σε 9 ασθενείς από την ομάδα του FOLFIRI, λόγω αιματολογικής και μη τοξικότητας. Αντίσοτιχη μείωση δόσεων απαιτήθηκε και σε 12 κύκλους θεραπείας με CAPOX/panitumumabπου αφορούσε σε 4 ασθενείς. Διακοπή της θεραπείας λόγω τοξικότητας παρατηρήθηκε σε 11 ασθενείς (10%) που έλαβαν FOLFIR/panitumumab, 3 ασθενείς (16.6%) από την ομάδα του FOLFOX/panitumumabκαι 2 ασθενείς (11.1%) που έλαβαν το σχήμα CAPOXως χημειοθεραπεία.

2.4.2.3 Ανοχή θεραπείας

Η συχνότερη αιματολογική τοξικότητα ήταν η αναιμία που παρατηρήθηκε σε 54 (77.2%) και 27 (67.5%) ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την ιρινοτεκάνη και την οξαλιπλατίνα, αντίστοιχα. Θρομβοπενία εμφανίστηκε συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν τον πλατινούχο συνδυασμό (52.5% έναντι 17.1%, p=0.046). 5 ασθενείς σε κάθε ομάδα εμφάνισαν gr3 ή 4 ουδετεροπενία αλλά μόνον 3 ασθενείς από την ομάδα του FOLFIRIεμφάνισαν εμπύρετο ουδετεροπενία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Hematologic toxicity.

	FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		*p*-Value
	Grade I		Grade I		Grade II		Grade II		Grade III		Grade III		Grade IV		Grade IV		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Neutropenia	14	20.0	5	12.5	12	17.1	7	17.5	4	5.7	2	5.0	1	1.4	3	7.5	0.513
Anemia	38	54.3	20	50.0	16	22.9	7	17.5	-	-	-	-	-	-	-	-	0.506
Thrombocytopenia	12	17.1	18	45.0	-	-	3	7.5	-	-	-	-	-	-	-	-	**0.046**
Febrile neutropenia	1	1.4	-	-	2	2.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.736

p-Values for grade II/III/IV toxicities between the two groups, P: panitumumab. All values in bold are statistical significant.

Πέραν της αιματολογικής τοξικότητας, η συχνότερη ανεπιθ'υμητη ενέργεια που καταγράφηκε ήταν η κόπωση (24 ασθενείς-34.4%- στην ομάδα FOLFIRI/panitumumab, 9 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε πλατινούχο συνδυασμό). Διαρροικές κενώσεις παρατηρήθηκαν ως επι το πλείστον, όπως αναμενόταν στους ασθενείς που έλαβαν ιρινοτεκάνη (27% έναντι 7.5%). Νευροαισθητηριακή τοξικότητα καταγράφηκε σε 29 (72.5%)ασθενείς που έλαβαν οξαλιπλατίνα, αλλά gr 2-3 νευροτοξικότητα εμφάνισαν μόνο 11 ασθενείς.

Εξάνθημα σχετιζόμενο με το panitumumabεμφανίστηκε σε 80 ασθενείς συνολικά (75%).

ΠΙΝΑΚΑΣ 17. ΜΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Non-Hematologic toxicity.

	FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		*p*- value
	Grade I		Grade I		Grade II		Grade II		Grade III		Grade III		Grade IV		Grade IV		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Nausea	9	12.9	–	–	1	1.4	1	2.5	1	1.4	–	–	–	–	–	–	
Vomiting	4	5.7	–	–	3	4.3	1	2.5	–	–	–	–	–	–	–	–	
Diarrhea	6	8.6	4	10.0	20	28.6	7	17.5	10	14.3	2	5.0	2	2.9	1	2.5	**0.031**
Mucositis	4	5.7	3	7.5	6	8.6	–	–	1	1.4	2	5.0	–	–	–	–	0.483
Constipation	7	10.0	1	2.5	3	4.3	2	5.0	–	–	–	–	–	–	–	–	
Neurotoxicity	3	4.3	18	45.0	1	1.4	8	12.5	–	–	3	7.5	–	–	–	–	**0.003**
Skin rash	24	34.2	18	45.0	20	28.6	7	17.5	4	5.7	2	5.0	–	–	–	–	**0.078**
Allergy	9	12.9	2	5.0	4	5.7	–	–	1	1.4	–	–	–	–	–	–	
Fatigue	14	20.0	3	7.5	8	11.4	4	10.0	2	2.9	2	5.0	–	–	–	–	1.000
Hemorrhage	2	2.9	2	5.0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
Perforation	–	–	–	–	–	–	1	2.5	–	–	–	–	–	–	–	–	
Hypertension	1	1.4	1	2.5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
Edema	–	–	1	2.5	1	1.4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
Paronychia	8	7.1	4	10	1	1.4	1	2.5	1	1.4	1	2.5					

p-Values for grade II/III/IV toxicities between the two groups, P: panitumumab. All values in bold are statistical significant.

2.4.2.4 Αποτελεσματικότητα

Το μέσο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών ήταν 25.6 μήνες. Το μέσο διάστημα ελεύθερο υποτροπής ήταν 9.4 μήνες (95%CI: 7.4-11 μήνες). Πιο συγκεκριμένα για την ομάδα του FOLFIRIήταν 8.4 μήνες, 10.4 μήνες για την ομάδα του FOLFOXκαι 12.3 μήνες για την ομάδα που έλαβε CAPOX.

Ένας ασθενής (0.9%)εμφάνισε πλήρη ανταπόκριση(CR) στη θεραπεία, ενώ 61 ασθενείς (55.5%) εμφάνισαν μερική ανταπόκριση (PR). Από την άλλη πλευρά, 21 ασθενείς (19.1%) είχαν σταθερή νόσο και 27 (24.5%) παρουσίασαν πρόοδο νόσου. Η ολική επιβίωση για το σύνολο των ασθενών ήταν 23 μήνες, 22.3 μήνες για όσους έλαβαν FOLFIRI, 27.7 μήνες για όσους έλαβαν FOLFOXκαι 27.9 μήνες για όσους έλαβαν CAPOX.

Οι ασθενείς με όγκους που εντοπίζονταν στο αριστερό κόλον παρουσίαζιν μεγαλύτερο διάστημα ελέυθερο υποτροπής έναντι των ασθενών που ο πρωτοπαθής όγκος εντοπιζόταν στο δεξιό κόλον (12.9 μήνες έναντι 5.7 μηνών, p=0.001), ενώ και η μλεση ολική επιβίωση ήταν σαφώς υψηλότερη στους ασθενείς με όγκους στο αριστερό κόλον (31.6 μήνες έναντι 16.7 μήνες, p<0.001).

2.4.3 Συζήτηση

Από την παρούσα μελέτη αναδείχθηκαν σημαντικές παρατηρήσεις. Το μέσο διάστημα ελεύθερο υποτροπής ήταν στους 9.4 μήνες και η μέση ολική επιβίωση στους 23 μήνες, δεδομένα συγκρίσιμα με αυτά των μελετών CRYSTALκαι PRIMEγια τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, KRASwt. Σε πρόσφατη, μάλιστα, μελέτη το panitumumabως μονοθεραπεία φάνηκε αποτελεσματικό και ασφαλές σε ευπαθείς γηριατρικούς ασθενείς ανεξαρτήτως της κατάστασης του RAS.

Παράλληλα, στατιστικά σημαντική διαφορά σε ότι αφορά το ρυθμό ανταπόκρισης, τη μέση ολική επιβίωση και το μέσο διάστημα ελεύθερο υποτροπής ανάμεσα στους όγκους που εντοπίζονται στο αριστερό και το δεξιό κόλον. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα από τυχαιοποιημένες μελέτες για την επίδραση της θέσης του όγκου στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τα antiEGFRμονοκλωνικά αντισώματα.

Τα θεραπευτικά σχήματα ήταν καλά ανεκτά από τους ηλικιωμένους ασθενείς με διαχειρίσιμη τοξικότητα. Πολύ χαμηλά ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω τοξικότητας αλλά και χαμηλά ποσοστά gr 3 ή 4 τοξικότητας, παρατηρήθηκαν. Τα ποσοστά εξανθήματος από το panitumumabήταν ανάλογα με αυτά που καταγράφονται στο γενικό πληθυσμό.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης χρειάζεται αν αξιοποιηθούν με προσοχή, καθώς πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Επίσης, οι ασθενείς που καταγράφηκαν δεν μπορούν να αντιπροσωπεύσουν το σύνολο των γηριατρικών ασθενών, αφού η φυσική τους κατάσταση ήταν αρκετή καλή (ECOG 0-2) και συνεπώς μπορούσαν να λάβουν τα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Επιπρόσθετα, η ανάλυση περιορίστηκε σε ασθενείς με KRASwtόγκους, καθώς για ασθενείς πριν το 2013 δεν υπάρχουν δεδομένα για την κατάσταση του NRASκαι του BRAF των ασθενών.

Τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν πως γηριατρικοί ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση και αναλυτική γηριατρική αξιολόγηση θα μπορούσαν να λάβουν τις ίδιες θεραπείες με τους υπόλοιπους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και να λάβουν παρόμοια αποτελέσματα.

3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος παχέος εντέρου αποτελεί τον 4η πιο συχνά διαγνωσμένη κακοήθεια στις ΗΠΑ και τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου στο γενικό πληθυσμό. Παρά τα υψηλά νούμερα τόσο των νέων διαγνώσεων όσο και των θανάτων από καρκίνο παχέος εντέρου, καταγράφεται μια σταδιακή μείωση στην επίπτωση, 3% μεταξύ 2011 και 2015, αλλά και μείωση της θνησιμότητας περίπου στο 35% από το 1990 έως το 2007. Παράλληλα, αν και τα τελευταία χρόνια, παρουσιάζει αύξηση της επίπτωσης σε ηλικίες κάτω των 50 ετών, εξακολουθεί το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών να διαγιγνώσκεται σε ηλικίες άνω των 65 ετών.(172)

Ο θεραπευτικός αλγόριθμος του καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού γίνεται ολοένα και πιο πολύπλοκος και οι ηλικιωμένοι ασθενείς συνεχίζουν σε μεγάλο βαθμό να υποεκπροσωπούνται στην πλειονότητα των προοπτικών κλινικών μελετών. Τα πραγματικά δεδομένα από μεγάλες καταγραφές δείχνουν βελτίωση στην ολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου μέσα στο χρόνο, κυρίως όμως για νεότερους ασθενείς, ενώ η όποια βελτίωση σε ηλικιωμένους ασθενείς παραμένει ασαφής.

Μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση των γηριατρικών ασθενών είναι η ετερογένεια που εμφανίζουν ως προς τη φυσική τους κατάσταση καθώς συχνά δεν αντιστοιχεί στη βιολογική τους ηλικία. Τόσο οι συννοσηρότητες που εμφανίζουν όσο και οι κοινωνικές συνθήκες διαβίωσης, οι οικονομικές δυνατότητες και η ευκολία πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας, ρυθμίζουν την κατάσταση ενός ασθενή, χαρακτηρίζοντας τον ως ευπαθή ή μη οργανισμό. (172)

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως η χρήση γηριατρικών μοντέλων αξιολόγησης μπορεί να συμβάλλει στην πρόβλεψη της τοξικότητας από τη θεραπεία που μπορεί να εμφανίσει

ένας ηλικιωμένος ασθενής. Μάλιστα, σε 4 μελέτες που αξιολογούσαν την επίδραση των αποτελεσμάτων της γηριατρικής αξιολόγησης στη λήψη θεραπευτικής απόφασης, οι δύο κατέληξαν πως στο 40-50% των ασθενών να προταθεί και αλλαγή θεραπευτικής αγωγής. Ωστόσο, σε συστηματική ανασκόπηση 7 μελετών για τη γηριατρική αξιολόγηση δεν παρατηρήθηκαν σημαντικά αποτελέσματα για καποιο μοντέλο και την επιλογή ασθενών για θεραπεία. Οι περισσότερες από τις κλιμακες αξιολόγησης είναι χρονοβόρες και δύσκολο να εφαρμοστούν στην καθημέρα κλινική πράξη.(172)

Η ευπάθεια ενός ασθενή μπορεί να επηρεάσει κάθε δυνατή θεραπευτική επιλογή. Αυξάνει την πιθανότητα μείζονων επιπλοκών μετεγχειρητικά σε γηριατρικούς ασθενείς ενω είναι και αρνητικός προβλεπτικός παράγοντας για την επιβίωση μετά την επέμβαση. Επίσης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι και ευάλωτοι στην τοξικότητα της χημειοθεραπείας και τόσο οι ευπαθείς όσο και οι ασθενείς με συννοσηρότητες θα πρέπει να αξιολογούνται για λιγότερο εντατικούς θεραπευτικούς χειρισμούς.

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη ώστε να διευκρινιστεί η θεραπευτική αντιμετώπιση των γηριατρικών ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου στην καθ'ημέρα κλινική πράξη, αλλά και η ανοχή και αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών χειρισμών στους ασθενείς αυτούς.Τα δεδομένα που προέκυψαν ήταν σημαντικά.

Κατ'αρχάς, αν και ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 76 έτη φάνηκε πως από το 2013 και μετά η διάγνωση έγινε σε μικρότερη ηλικία κάτι που θα μπορούσε να αποδοθεί και στην αύξημένη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας από τα άτομα με συμπτώματα που παραπέμπουν σε πιθανό νεόπλασμα του εντέρου.

Η πλειοψηφία των ασθενών είχε ένα καλό λειτουργικό επίπεδο παρά τον αυξημένο μέσο όρο ηλικίας του και χαμηλά ποσοστά σοβαρών συννοσηροτήτων, αντικατοπτρίζοντας και τη διαφορά μεταξύ βιολογικής ηλικίας και ευπάθειας του οργανισμού.

Για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις, παρατηρήθηκε με το πέρασμα των ετών μείωση των ποσοστών που υποβλήθηκαν σε κοιλιοπερινεική εκτομή και προτίμηση προς τη προεγχειρητική θεραπέια με σκοπό την υποσταδιοποίηση του όγκου και τη διάσωση του σφυκτηριακού μηχανισμού. Παράλληλα, φάνηκε και σταδιακά αύξηση του αριθμού των εξαιρεθέντων λεμφαδένων κατά την επέμβαση, συμβαδίζοντας με τις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης του ΚΠΕ-Ο, που συστήνουν την εξαίρεση τουλάχιστον 12 λεμφαδένων.

Επίσης, παρατηρήσαμε σταδιακή αύξηση της εφαρμογής συστηματικής θεραπείας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Φάνηκε στην πρώτη υποομάδα, έως το 2011 να προτιμώνται πιο απλά σχήματα θεραπείας με βάση φλουοροπυριμιδίνες, και συχνά μονοθεραπεία ενώ μετά το 2011 φάνηκε μια τάση πιο πιστής εφαρμογής ανάλογων θεραπειών με αυτές που εφαρμόζονται σε νεότερους ασθενείς (FOLFOX, FOLFIRI). Τόσο η προσθήκη της οξαλιπλατίνας όσο και της ιρινοτεκάνης έχουν δείξει σημαντικά αποτελέσματα στην ολική επιβίωση, όπως έχει φανεί από τυχαιοποιημένες μελέτες, φάσεως ΙΙΙ. Βέβαια και από μελέτες όπως οι FOCUS2, AVEX που είναι στοχευμένες σε γηριατρικούς πληθυσμούς έχει δειχθεί πως μπορούν να έχουν οι ηλικιωμένοι τα οφέλη της συστηματικής αγωγής των νεότερων ασθενών.(192,196)

Οι θεραπείες ήταν σχετικά καλά ανεκτές από το γηριατρικό πληθυσμό αφού χαμηλό ποσοστό των ασθενών χρειάστηκε να διακόψει τη θεραπεία ή να προχωρήσει σε μείωση δόσεων, με εξίσου χαμηλά ποσοστά βαριάς τοξικότητας (gr3-4, κατά CTCAE grading). Η νευροτοξικότητα καταγράφηκε συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν οξαλιπλατίνα, ενώ διαρροικές κενώσεις, συχνότερα, στην ιρινοτεκάνη. Φαίνεται, λοιπόν, πως σε ασθενείς με χαμηλές συννοσηρότητες και καλή φυσική κατάσταση, είναι δυνατή η εφαρμογή των ήδη γνωστών θεραπευτικών σχημάτων.

Αν και συνηθέστερα προτιμάται σε γηριατρικούς πληθυσμούς το βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας που έχει σχετιστεί με χαμηλότερη τοξικότητα, στη δική μας μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία φάινεται να έλαβαν το μακρύ σχήμα θεραπείας (σύμφωνα με τις οδηγίες για το συνολικό πληθυσμό) με καλή ανοχή και ανταπόκριση από τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Από τα δεδομένα επιβίωσης, οι δύο υποομάδες εμφανίζουν παρόμοια πιθανότητα ολικής επιβίωσης και οι όποιες διαφορές παρουσιάζονται, μπορούν να αποδοθούν στο μικρότερο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών της δεύτερης υποομάδας, μετά το 2013. Τα αποτελέσματα για το διάστημα ελέυθερο υποτροπής και την ολική επιβίωση συνάδουν με τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα μελετών σε γηριατρικούς ασθενείς, όπως οι BRITE και AVEX.(105,196)

Από το μοριακό προφίλ των ασθενών της μελέτης αυτής, δεδομένα υπάρχουν για τους ασθενείς μετά το 2013, αφού τα προηγούμενα χρόνια δεν υπήρχε ο συστηματικός έλεγχος ανεύρεσης μεταλλάξεων και της μικροδορυφορικής αστάθειας. Το 82.6% των ασθενών είχε όγκους χωρίς μικροδορυφορική αστάθεια και 169 ασθενείς δεν έφεραν μετάλλαξη στο γονίδιο του KRAS. Τα αποτελέσματα αυτά διαφοροποιούνται από τα αναμενόμενα, αφού με την αύξηση της ηλικίας έχει φανεί πως αυξάνονται και οι βλάβες στο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA, κυρίως λόγω μεθυλίωσης του εκκινητή της pMLH1, με αποτέλεσμα να αναμένεται αύξηση του ποσοστου όγκων με μικροδορυφορική αστάθεια σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν με προσοχή, καθώς πρόκειται για μη τυχαιοποιημένη μελέτη, αλλά συμπεριλήφθηκε το σύνολο των γηριατρικών ασθενών. Φυσικά, και ο όρος γηριατρικοί ασθενείς είναι σχετικά ασαφής για την ηλικία που αφορά αλλά για αυτή τη μελέτη θεωρήθηκε >70 ετών.

Επίσης, το δείγμα που μελετήθηκε κατά κύριο λόγο αφορούσε σε αναδρομική καταγραφή και το δείγμα της προοπτικής μελέτης ήταν μικρό.

Ο χρόνος παρακολούθησης της υποομάδας προοπτικής καταγραφής ήταν σαφώς μικρότερος με αποτέλεσμα και τα συμπεράσματα που προκύπτουν να χρειάζεται να μελετηθούν με ασφάλεια. Αυτό εξηγεί και τις διαφορές που διαφαίνονται μετά την πρώτη δεκαετία παρακολούθησης.

Παράλληλα, τα δεδομένα για το μοριακό προφίλ των όγκων είναι περιορισμένα λόγω της μη πραγματοποίησης ελέγχου ρουτίνας, πριν το 2013. Να σημειωθεί, επίσης, ότι στους ασθενείς αυτούς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί γηριατρικά εργαλεία και επίσημες φόρμες γηριατρικής αξιολόγησης, ώστε ι ασθενείς να καταταχθούν σε ευπαθείς ή μη και τόσο η αξιολόγηση της ευπάθειας όσο και το εκάστωτε θεραπευτικό σχήμα έχει αποφασιστεί από το θεράποντα ιατρό. Έτσι, δεν είναι δυνατό να εξαχθούν εύκολα συμπεράσματα για το ποιες υποομάδες έλαβαν θεραπεία με όμοια αποτελέσματα με νεότερους ασθενείς. Θα μπορούσε να υπάρχει και σύγκριση με δεδομένα επιβίωσης στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα και κέντρο για νεότερους ασθενείς ώστε να δίνεται μια πιο ξεκάθαρη εικόνα.

Καταλήγωντας, η παρούσα μελέτη δίνει αισιόδοξα δεδομένα ως προς την αντιμετώπιση των γηριατρικών ασθενών. Ηλικιωμένοι ασθενείς με καλό λειτουργικό επίπεδο, χωρίς αξιόλογα συνοδά νοσήματα φαίνεται πως μπορούν να λάβουν παρόμοιες θεραπείες με νεότερους ασθενείς και ανάλογα αποτελέσματα στην ολική επιβίωση και το διάστημα ελέυθερο υποτροπής της νόσου. Ο ρόλος της γηριατρικής αξιολόγησης είναι πρωταρχικός για τη λήψη ασφαλών αποφάσεων για τον ευαίσθητο, αυτό, πληθυσμό ασθενών. Πρέπει να γίνει κατανοητό πως η βιολογική ηλικία του ασθενή δεν αντιστοιχεί και στη φυσική του κατάσταση και δεν θα πρέπει να «αδικείται» με υποθεραπευτικά σχήματα. Θα πρέπει να γίνουν μεγαλύτερες μελέτες φάσης ΙΙΙ με συμμετοχή γηριατρικών ασθενών και να

υπάρχει σαφής εκπροσώπηση τους στις κλινικές μελέτες, αφού αποτελούν και τον κύριο πληθυσμό των ασθενών μας.

4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut. 2017;66:683-691.
2. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 pa- tients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015;385:977-1010.
3. Bossetti C, Levi F, Rosato V et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe, Int J Cancer 2011;129:180-191
4. American Cancer Society guidelines. Colorectal cancer early detection
5. Schmoll HJ, Van cutsem E, Stein A et al. ESMO consensus guidelines for anagement of patients with colon and rectal cancer :a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012,23:2479-2516
6. BalmañaJ,BalaguerF,CervantesA,ArnoldD.Familialrisk-colorectalcancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2013; 24(Suppl. 6): vi72–79.
7. Labianca R, Nordinger B et al. Early Colon cancer:ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013, 24(Suppl 6): vi64-72
8. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Segnan N, Patnick J, von Karsa L (eds). 2010.
9. Ford AC,Veldhuyzen van ZantenSJO,Rodgers C Cetal. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Gut 2008; 57: 1545–1553.
10. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective

studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology 2010; 257: 674–684.

11. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M et al. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 689–697.

12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. New York, NY: Springer, 2010, pp. 143–164.

13. Busch OR, Hop WC, Hoynck van Pependrecht MA et al. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 1993; 328: 1372–1376.

14. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 1635–1646.

15. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-2351

16. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. J Clin Oncol 2015;33:4176-4187

17. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med 2018;378:1177- 1188

18. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007;25:102-109

19. Bockelman C, Engelmann BE, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta- analysis of recent literature. Acta Oncol 2015;54:5-16
20. Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007;370:2020-2029
21. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. J Clin Oncol 2012;30:3353- 3360
22. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. J Clin Oncol 2002;20:3999-4005
23. Sanoff HK, Carpenter WR, Martin CF, et al. Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst 2012;104:211- 227
24. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352:2696-2704
25. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011;29:1465-1471
26. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer 2011
27. Wei EK, Giovannucci E, Wu K et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int J Cancer 2004; 108: 433–442

28. Bach SP, Hill J, Monson JR et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. Br J Surg 2009; 96: 280–290

29. Junginger T, Goenner U, Hitzler M et al. Long-term oncologic outcome after transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 2016; 59: 8–15

30. Ge´rard JP, Ortholan C, Benezery K et al. Contact X-ray therapy for rec- tal cancer: experience in Centre Antoine-Lacassagne, Nice, 2002–2006. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 665–670

31. Stornes T, Wibe A, Nesbakken A et al. National early rectal cancer treat- ment revisited. Dis Colon Rectum 2016; 59: 623–629

32. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single- arm, multi-institutional, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 1537–1546

33. Quirke P, Steele R, Monson J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. Lancet 2009; 373: 821–828

34. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ et al. Preoperative high-resolution mag- netic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study that recruited consecutive patients with rectal cancer. Ann Surg 2011; 253: 711–719

35. Brown G, Richards CJ, Bourne MW et al. Morphologic predictors of lymph node

status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. Radiology 2003; 227: 371–377

36. Hunter CJ, Garant A, Vuong T et al. Adverse features on rectal MRI identify a high-risk group that may benefit from more intensive preoperative staging and treatment. Ann Surg Oncol 2012; 19: 1199–1205

37. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D et al. Optimal fractionation of pre- operative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non- inferiority trial. Lancet Oncol 2017; 18: 336–346

38. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short- course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans- Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. J Clin Oncol 2012; 31: 3827–3833

39. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 5Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a random- ized phase III study. Ann Oncol 2016; 27: 834–842

40. Yang YJ, Cao L, Li ZW et al. Fluorouracil-based neoadjuvant chemora- diotherapy with or without oxaliplatin for treatment of locally advanced rectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2016; 7: 45513–45524

41. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3687–3694

42. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:2773–2780
43. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. J Clin Oncol 2012;30:4558–4565
44. Feng YR, Zhu Y, Liu LY, et al. Interim analysis of postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone for pathological stage II and III rectal cancer: a randomized multicenter phase III trial. Oncotarget 2016;7:25576–25584
45. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). J Clin Oncol 2012;30:1620–1627
46. Eisterer W, De Vries A, Ofner D, et al. Preoperative treatment with capecitabine, cetuximab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer—a phase II clinical trial. Anticancer Res 2014;34:6767– 6773
47. Kripp M, Horisberger K, Mai S, et al. Does the addition of cetuximab to radiochemotherapy improve outcome of patients with locally advanced rectal cancer? Long-term results from phase II trials. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:273489
48. Helbling D, Bodoky G, Gautschi O, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. Ann Oncol 2013;24:718–725.

49. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:513–519

50. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. J Clin Oncol 2006;24:668–674

51. Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo Cancer De Recto 3 study. J Clin Oncol 2010;28:859–865

52. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. Ann Oncol 2015;26:1722–1728

53. Marechal R, Vos B, Polus M, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. Ann Oncol 2012;23:1525–1530

54. Hasegawa S, Goto S, Matsumoto T, et al. A multicenter phase 2 study on the feasibility and efficacy of neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Ann Surg Oncol 2017;24:3587–3595

55. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus

fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. J Clin Oncol 2016;34:3300–3307

56. Martens MH, Maas M, Heijnen LA et al. Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal can- cer. J Natl Cancer Inst 2016; 108: pii: djw171

57. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. J Clin Oncol 2014; 32: 34–43

58. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J et al. Adjuvant chemo- therapy versus observation in patients with colorectal cancer: a rando- mised study. Lancet 2007; 370: 2020–2029

59. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD004078

60. Van Cutsem E, Cervantes A et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016;27:1386-1422

61. mado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1626–1634

62. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008; 359: 1757–1765

63. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial

treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360: 1408–1417

64. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 692–700

65. Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. Eur J Cancer 2015; 51: 1243–1252.

66. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013; 369: 1023–1034.

67. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2014; 32: 2240–2247

68. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta- analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol 2015; 26: 13–21

69. Tran B, Kopetz S, Tie J et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer 2011; 117: 4623–4632

70. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol 2012; 30: 1755–1762

71. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer 2015; 51: 587–594

72. Rowland A, Dias MM, Wiese MD et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2015; 112: 1888–1894

73. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P et al. Microsatellite instability: a predictive marker in metastatic colorectal cancer? Target Oncol 2009; 4: 57–62

74. Goldstein J, Tran B, Ensor J et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). Ann Oncol 2014; 25: 1032–1038

75. des Guetz G, Mariani P, Cucherousset J et al. Microsatellite instability and sensitivitiy to FOLFOX treatment in metastatic colorectal cancer. Anticancer Res 2007; 27: 2715–2719

76. Kim JE, Hong YS, Ryu MH et al. Association between deficient mismatch repair system and efficacy to irinotecan-containing chemotherapy in metastatic colon cancer. Cancer Sci 2011; 102: 1706–1711

77. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res 2014; 20: 5322–5330

78. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, et al: Pembrolizumab vs chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study

79. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Oncologist 2012; 17: 1225–1239

80. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol 2012; 4: 283–301

81. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1208–1215

82. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26: 4906–4911

83. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 2004; 240: 644–657; discussion 657–658

84. Adam R, Barroso E, Laurent C et al. Impact of the type and modalities of preoperative chemotherapy on the outcome of liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): abstr 3519

85. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 38–47

86. Ye LC, Liu TS, Ren L et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver- limited

metastases. J Clin Oncol 2013; 31: 1931–1938

87. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. Ann Oncol 2014; 26: 702–708.

88. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non- resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). Ann Oncol 2012; 23: 2619–2626

89. Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC, 2nd. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. World J Surg 2015.

90. Liu DM, Thakor AS, Baerlocher M et al. A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof. Future Oncol 2015; 11: 1421–1428

91. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol 2010; 28: 3687–3694

92. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK et al. SIRFLOX: randomized phase iii trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2016; 34: 1723–1731

93. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Ann Surg Oncol 2009; 16: 2152–2165

94. Cotte E, Passot G, Mohamed F et al. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: current state of practice. Cancer J 2009; 15: 243–248

95. Turaga K, Levine E, Barone R et al. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. Ann Surg Oncol 2014; 21: 1501–1505.

96. Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with mitomycin C versus oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. J Surg Oncol 2014; 110: 779–785

97. Douillard JY, Cunningham D et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. Lancet 2000;355:1041-1047

98. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2938–2947

99. Douillard JY, Group VS. Irinotecan and high-dose fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer. Oncology (Williston Park) 2000; 14: 51–55.

100. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Br J

Cancer 2006; 94: 798–805

101. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1007-1016

102. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-2012

103. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008;26:4906-4911

104. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first- line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007;25:1670-1676

105. Grothey A, Sugrue M et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer:results from a large observational cohort study (BRiTE). J cLIN oncol. 2008;26(33):5326-34

106. Van Cutsem E, Rivera F et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. Ann Oncol.2009(11):1842-7

107. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. J Exp Clin Cancer Res 2010;29:58

108. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). Eur J Cancer 2017;81:191-202

109. Brule SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. Eur J Cancer 2015;51:1405-1414

110. Moretto R, Cremolini C, Rossini D, et al. Location of primary tumor and benefit from anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. Oncologist 2016;21:988-994

111. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1{o}) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2016;34:3504

112. Maughan TS, James RD, Kerr DJ et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2003; 361: 457–464

113. Labianca R, Sobrero A, Isa L et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. Ann Oncol 2011; 22: 1236–1242

114. Tournigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. J Clin Oncol 2006; 24: 394–400

115. Simkens LH, van Tinteren H, May A et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised

controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet 2015; 385: 1843–1852

116. Masi G, Salvatore L et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer:final results of the randomized BEBYP trial. Ann Oncol 2015(4):724-730

117. Bennouna J, Sastre J et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013(1):29-37

118. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, et al. Oxaliplatin and 5- FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. Ann Oncol 2016;27:1273-1279

119. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:499-508

120. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line rreatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2015;14:72-80

121. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:619-629

122. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo- controlled, phase 3 trial
123. Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, et al. The subgroups of the phase III RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer
124. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520
125. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability- high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18:1182-1191
126. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair- Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2018;36:773-779
127. Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol 2009;27:2758-2765
128. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. J Clin Oncol 2004;22:4626-4631
129. Pal SK, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. CA Cancer J Clin 2010;60:120-132
130. Mohile SG, Velarde C, Hurria A, et al. Geriatric Assessment-Guided Care Processes for Older Adults: A Delphi Consensus of Geriatric Oncology Experts. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:1120-1130

131. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. JAMA 1963;185:914-919

132. Lawton MP. Scales to measure competence in everyday activities. Psychopharmacol Bull 1988;24:609-614

133. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. JAMA 2011;305:50-58

134. White DK, Neogi T, Nevitt MC, et al. Trajectories of gait speed predict mortality in well-functioning older adults: the Health, Aging and Body Composition study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013;68:456-464

135. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc 1991;39:142- 148

136. Pondal M, del Ser T. Normative data and determinants for the timed "up and go" test in a population-based sample of elderly individuals without gait disturbances. J Geriatr Phys Ther 2008;31:57-63

137. Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. Cancer Control 2007;14:13-22

138. Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. J Clin Oncol 2010;28:4086-4093

139. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. J Clin Oncol 2003;21:433-440

140. Klepin HD, Pitcher BN, Ballman KV, et al. Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (alliance). J Oncol Pract 2014;10:e285-292

141. Stilley CS, Bender CM, Dunbar-Jacob J, et al. The impact of cognitive function on medication management: three studies. Health Psychol 2010;29:50-55

142. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. J Am Geriatr Soc 2008;56:1333-1341

143. Pasina L, Djade CD, Lucca U, et al. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. Drugs Aging 2013;30:103-112

144. Alexandre J, Gross-Goupil M, Falissard B, et al. Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. Ann Oncol 2003;14:36-41

145. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. Oncologist 2010;15:507-522

146. Currow DC, Stevenson JP, Abernethy AP, et al. Prescribing in palliative care as death approaches. J Am Geriatr Soc 2007;55:590-595

147. Maggiore RJ, Dale W, Gross CP, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with cancer undergoing chemotherapy: effect on chemotherapy-related toxicity and hospitalization during treatment. J Am Geriatr Soc 2014;62:1505-1512

148. Popa MA, Wallace KJ, Brunello A, et al. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. J Geriatr Oncol 2014;5:307-314

149. Mohile SG, Fan L, Reeve E, et al. Association of cancer with geriatric syndromes in older Medicare beneficiaries. J Clin Oncol 2011;29:1458- 1464

150. Puts MT, Monette J, Girre V, et al. The fall rate of older community- dwelling cancer patients. Support Care Cancer 2013;21:775-783

151. Stone CA, Lawlor PG, Savva GM, et al. Prospective study of falls and risk factors for falls in adults with advanced cancer. J Clin Oncol 2012;30:2128-2133

152. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy- induced peripheral neuropathy. Support Care Cancer 2012;20:583-589

153. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. J Am Geriatr Soc 2004;52:1681-1687

154. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. Ann Intern Med 1999;130:945-950

155. Kirkhus L, Saltyte Benth J, Rostoft S, et al. Geriatric assessment is superior to oncologists' clinical judgement in identifying frailty. Br J Cancer 2017;117:470-477

156. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146- 156

157. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. Oncologist 2000;5:224-237

158. Kristjansson SR, Rønning B, Hurria A, et al. A comparison of two pre- operative frailty measures in older surgical cancer patients. Journal of Geriatric Oncology 2012;3:1-7

159. Balducci L. Management of cancer in the elderly. Oncology (Williston Park) 2006;20:135-143; discussion 144, 146, 151-132

160. Korc-Grodzicki B, Downey RJ, Shahrokni A, et al. Surgical considerations in older adults with cancer. J Clin Oncol 2014;32:2647- 2653

161. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. Eur J Cancer 2004;40:926-938

162. Zachariah B, Balducci L. Radiation therapy of the older patient. Hematol Oncol Clin North Am 2000;14:131-167

163. Wasil T, Lichtman SM, Gupta V, Rush S. Radiation therapy in cancer patients 80 years of age and older. Am J Clin Oncol 2000;23:526-530

164. Smith GL, Smith BD. Radiation treatment in older patients: a framework for clinical decision making. J Clin Oncol 2014;32:2669-2678

165. Ibrahim NK, Frye DK, Buzdar AU, et al. Doxorubicin-based chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer. Tolerance and outcome. Arch Intern Med 1996;156:882-888

166. Giovanazzi-Bannon S, Rademaker A, Lai G, Benson AB, 3rd. Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials: an Illinois Cancer Center study. J Clin Oncol 1994;12:2447- 2452

167. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. J Natl Cancer Inst 1993;85:1580-1584

168. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011;29:3457-3465

169. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. Cancer 2012;118:3377-3386

170. http://www.ncin.org.uk/cancer_information_tools/ukcis (5 August 2014, date last accessed).

171. van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH et al. Influence of comorbidity and age

on 1-, 2-, and 3-month postoperative mortality rates in gastrointestinal cancer patients. Ann Surg Oncol 2013; 20: 371–380

172. Papamichael D, Audisio R, Horiot JC et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. Ann Oncol 2009; 20: 5–16

173. Mitry E, Bouvier AM, Esteve J, Faivre J. Improvement in colorectal cancer survival: a population-based study. Eur J Cancer 2005; 41: 2297–2303

174. Guyot F, Faivre J, Manfredi S et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. Ann Oncol 2005; 16: 756–761

175. Bouvier AM, Launoy G, Lepage C, Faivre J. Trends in the management and survival of digestive tract cancers among patients aged over 80 years. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 233–241

176. Van Steenbergen LN, Steur M, Lemmens VE et al. Minimal excess mortality for long-term colon cancer survivors in the Netherlands 1989–2008. Eur J Cancer 2013; 49: 585–592.

177. Dekker JW, van den Broek CB, Bastiaannet E et al. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. Ann Surg Oncol 2011; 18: 1533–1539

178. Manceau G, Karoui M, Werner A et al. Comparative outcomes of rectal cancer surgery between elderly and non-elderly patients: a systematic review. Lancet Oncol 2012; 13: e525–e536

179. Pettersson D, Cedermark B, Holm T et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. Br J Surg 2010; 97: 580–587

180. Pettersson D, Glimelius B, Iversen H et al. Impaired postoperative leucocyte counts

after preoperative radiotherapy for rectal cancer in the Stockholm III Trial. Br J Surg 2013; 100: 969–975

181. Papamichael D, Audisio RA et al. Treatment of colorectal cancer in older patients. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013

182. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009; 27: 3109–3116

183. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. J Clin Oncol 2006; 24: 2059–2064

184. Andre T, Tournigand C, Achille E et al. [Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results]. Bull Cancer 2006; 93(Suppl 1): S5–S9.

185. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009; 27: 3109–3116.

186. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. J Clin Oncol 2012; 30: 3353–3360

187. Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin

Oncol 2011; 29: 1465–1471.

188. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 2011; 29: 3768–3774

189. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Eng J Med 2005; 352: 2696–2704.

190. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. Ann Oncol 2012; 23: 1190–1197

191. Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT Database. J Clin Oncol 2009; 27(15S): Abstract 4010

192. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008; 26: 1443–1451.

193. Francois E, Berdah JF, Chamorey E et al. Use of the folinic acid/5-fluorouracil/ irinotecan (FOLFIRI 1) regimen in elderly patients as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2008; 62: 931–936.

194. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open- label,

randomised factorial trial. Lancet 2011; 377: 1749–1759.

195. Tebbutt NC, Wilson K, Gebski VJ et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian gastrointestinal trials group randomized phase III MAX study. J Clin Oncol 2010; 28: 3191–3198.

196. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label randomized international phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1077–1085

197. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. Oncologist 2013; 18: 1004–1012.

198. Sastre J, Gravalos C, Rivera F et al. First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study. Oncologist 2012; 17: 339–345

199. Montroni I, Ugolini G et al. Personalised management of elderly patients with rectal cancer: Expert recommendations of the European Society of Surgical Oncology, European society of Coloproctology, International Society of Geriatric Oncology and American college of surgeons commission on cancer. Eur J Surg Oncol 2018 1-18

200. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, van de Velde CJ, Marijnen CA. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. Lancet Oncol 2008;9(5):494e501.

201. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk

ES, et al. COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. N Engl J Med 2015;372(14):1324e32.

202. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15(7): 767e74.

203. Gerard JP, Glynne-Jones R, Blackstock W, Aschele C, van de Velde C. Radio-chemotherapy in rectal cancer: the role of oxaliplatin. Colorectal Dis 2003;5(3):29e35.

204. Schmoll H-J, Haustermans K, Price TJ, Nordlinger B, Hofheinz R, Daisne J-F, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: first results of the PETACC-6 randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2014;32. abstract 3501.

205. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, Påhlman L, van de Velde CJ, Beets- Tan RG, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemo- therapy in locally advanced rectal cancerethe RAPIDO trial. BMC Cancer 2013;13:279.

206. François E, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Jarlier M, Martel-Laffay I, Hennequin C, et al. Results in the elderly with locally advanced rectal cancer from the ACCOR12/PRODIGE 2 phase III trial: tolerance and efficacy. Radio- ther Oncol 2014;110(1):144e9.

207. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al. Standards practice task force of the american society of colon and rectal surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum 2013;56(5):535e50.

208. Harrison JD, Solomon MJ, Young JM et al. Patient and physician preferences for

surgical and adjuvant treatment options for rectal cancer. Arch Surg 2008; 143: 389–394.

209. Martijn H, Vulto JC. Should radiotherapy be avoided or delivered differently in elderly patients with rectal cancer? Eur J Cancer 2007; 43: 2301–2306.

210. Bossema E, Stiggelbout A, Baas-Thijssen M et al. Patients' preferences for low rectal cancer surgery. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 42–48.

211. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Post- operative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev 2012;3. CD004078.

212. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemo- radiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 rand- omised study. Lancet Oncol 2014;15(2):184e90.

Journal of Geriatric Oncology xxx (2018) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Geriatric Oncology

Efficacy of panitumumab in older patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis using the database of the Hellenic Oncology Research Group (HORG)

Natalia Asimakopoulou [1], John Souglakos *,[1], Nikolaos Kentepozidis, Athanasios Karampeazis, Athanasios Kotsakis, Nikolaos Ziras, Paris Makrantonakis, Efthimios Prinarakis, Lambros Vamvakas, Vassilis Georgoulias, On behalf of the Hellenic Oncology Research Group

Department of Medical Oncology, University General Hospital of Heraklion, Voutes and Stavrakia, PO BOX 1352, Heraklion, Crete 71110, Greece

ARTICLE INFO

Article history:
Received 30 January 2018
Received in revised form 3 May 2018
Accepted 1 August 2018
Available online xxxx

Keywords:
Colorectal Cancer
Panitumumab
Older patients

ABSTRACT

Background: Although colorectal cancer (CRC) is a disease of the older patients, older patients are under-represented from randomized trials. Herein we conducted a retrospective analysis for the effect of panitumumab in the management of older patients (≥65 years) patients with metastatic CRC (mCRC) in the Hellenic Oncology Research Group's (HORG) database.

Methods: The efficacy of panitumumab-based chemotherapy as front-line treatment in older patients with mCRC was assessed.

Results: In total, 110 older patients with *KRAS* exon 2 wild type tumors were treated with chemotherapy plus panitumumab. The median age was 74 years; 69.9% of the patients were male, with left-sided primary tumors (78.2%), ECOG Performance Status 0–1 (95.4%) and median number of metastatic sites 2. Sixty-two (Overall Response Rate-ORR: 56.4%; 95% CI: 48.8%–68.1%) achieved an objective response, while 21 (19.1%) had stable disease. Median Progression free survival (PFS) was 9.4 months (95% CI: 7.8–11.0 months) and median Overall survival (OS) 23.0 months (95% CI: 20.6–25.3 months). Additionally, a statistically significant difference in ORR (62.7% vs. 33.3%; $p = .014$), median PFS (12.9 vs. 5.7 months; $p = .001$) and median OS (31.6 vs. 16.7 months; $p < .001$) was observed in patients with left-sided compared to right-sided primary tumor. There was no treatment-related death. Grade 3–4 toxicities were neutropenia (8.9%) and diarrhea (14.5%) whereas skin rash grade 2 or 3 was recorded in 41.1% and 10.7%, respectively.

Conclusions: The results of this retrospective study provide the evidence that combination chemotherapy plus panitumumab is active and well tolerated in older patients with mCRC.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) accounts for 9% of all malignant tumors in adults and is considered as a major cause of cancer morbidity and mortality worldwide. Almost two thirds of the case are recorded in patients over 65 year of age and the median age at diagnosis is just under 70 year [1]. Due to the increasing CRC prevalence and the continuing aging of the population in western countries, the incidence of new primary colorectal tumors is anticipated to increase in older patients. Although, older patients are a heterogeneous group, ranging for very fit to frail patients, increased age is usually associated with impaired organ function, comorbidities, multiple medications, lack of social support and/or financial resources, and decreased access to health care systems. All these factors influence treatment decision especially in the metastatic CRC (mCRC) patients. Indeed, data show that older adults with mCRC are less likely to receive chemotherapy [2]. Taking into account life expectancy and estimating a patient's physiologic reserve at the time of presentation of mCRC, oncologists should also take into consideration all the above-mentioned factors and provide a tailored treatment plan for an older patient with mCRC.

On the other hand, evidence that may guide the treatment of older patients with mCRC are sparse as these patients are under-represented in prospective trials. Retrospective analysis of clinical trials have shown that older patients received the same magnitude of benefit with younger patients [3, 4], but only recently, trials of only older patients are being published in the literature [5–7].

Currently, the median overall survival (OS) in mCRC has been significantly improved, reaching almost 36 months, with the use of

* Corresponding author.
E-mail address: souglak@uoc.gr (J. Souglakos).
[1] Equally contributed.

https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.08.002
1879-4068/© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

combination chemotherapy, fluoropyrimidines plus oxaliplatin, and/or irinotecan, and targeted agents, such as bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept and regorafenib [8, 9]. Whether these advances can also be applied to older patients with mCRC is still unclear. Especially, the data regarding the use of monoclonal antibodies against Epithelial Growth Factor Receptor (anti-EGFR moABs), cetuximab and panitumumab, in older patients with mCRC are quite limited. In a prospective phase II study, the combination of cetuximab with capecitabine in previously untreated older patients with *KRAS* wt mCRC, achieved an ORR of 48.3% and median PFS of 8.4 months [6]. These results are comparable with those reported in randomized trials with cetuximab as first line treatment of patients with mCRC [10]. To the best of our knowledge, there are no prospective trials that specifically address the use of panitumumab in older patients with mCRC. In a phase 3 trial of panitumumab versus best supportive care alone in heavily pretreated patients, panitumumab resulted in similar improvements in PFS regardless whether the patients were over or under 65 years old [11].

The use of agents targeting the EGFR, which have been shown to clearly improve outcomes in multiple prospective trials in patients with advanced colorectal cancer, is a vital component of the aforementioned combination approaches. Since there are no prospective trials that specifically address the use of panitumumab in older patients with mCRC, our group designed retrospective analysis of patients enrolled in the Hellenic Oncology Research Group's (HORG) mCRC database in order to evaluate the effect of panitumumab in combination with chemotherapy in older patients with mCRC.

2. Patients and Method

2.1. Study Design and Objectives

This study was an observational retrospective analysis, using the data in the HORG's database, regarding the efficacy of panitumumab-based combination chemotherapy regimens in older patients with mCRC. The HORG's mCRC database consists of patients from a registry study performed during the period 2009–2014 across 13 centers. The registry included patients treated with at least one cycle combination chemotherapy plus anti-EGFR treatment for metastatic CRC. The primary end-point of the study was the progression-free survival (PFS), defined as the median time interval from the time of diagnosis of metastatic disease to the date of the first documented disease progression or patient' death from any cause. Secondary endpoints were the: 1) median overall survival (OS); 2) objective response rate (ORR) [Complete Response (CR) and Partial Response (PR)], according to RECIST criteria (version 1.1) and 3) toxicity profile which was graded according to the NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCTCAE version 4.0). The data collection in the HORG's database has been approved by the ethics committee of the participating institutions and all patients have signed informed consents.

2.2. Eligibility Criteria and Evaluation

Older patients (>65-year-old) with histologically confirmed mCRC who have been treated with front-line panitumumab-based chemotherapy regimens were included in the study. Additional eligibility criteria were: measurable disease according to RECIST criteria 1.1 and written informed consent. Baseline evaluations included patient's history, physical examination and imaging studies including, computed tomography (CT) scan of the chest, CT or MRI scans of the abdomen. Physical examination and blood pressure measurement, toxicity assessment, hematology and blood chemistry evaluations were recorded before each cycle of treatment. Toxicity was graded according to the NCTCAE (v4.03). Tumor response assessment (by imaging studies including CT scans) was recorded every 3 months (3 completed cycles) until PD documentation using the RECIST criteria 1.1.

2.3. Statistical Considerations

Due to the observational nature of the study no formal hypothesis was applied and subsequently sample size calculation was based on the precision-based approach. Statistical analysis was performed on full analysis set (FAS), consisting of all subjects recorded in the database. Data analysis was mainly based on descriptive statistical methods. Continuous variables were presented by measures of central tendency and dispersion (mean, standard deviation [SD], median, interquartile range [IQR], minimum and maximum values). Categorical variables were presented by frequency distribution tables. Where appropriate, two-sided 95% confidence interval (CI) was provided. PFS was defined as the time interval from the treatment initiation for the metastatic disease to the date of the first documented disease progression or patient's death from any cause. OS was calculated from the diagnosis of disease to death from any cause. Median PFS and OS were estimated using the Kaplan-Meier comparison, using two-sided log-rank test. A univariate Cox regression analysis, with hazard ratios and 95% CIs, was used to assess the association between each potential predictive factor and survival. These factors were then included in a multivariate Cox proportional hazards regression model with a stepwise procedure to evaluate the independent significance of different variables on survival. All results were considered as statistically significant with $p < .05$ (two-sided test).

3. Results

3.1. Patients' Characteristics

From 2009 to 2014, 110 patients, 298 patients were treated with 1st line panitumumab-containing chemotherapy regimens for mCRC. From them 110 patients aged >65 years, were found in the database and were included in this retrospective analysis. Four patients were treated with monotherapy plus fluoropyrimidine and were excluded from further efficacy and safety analysis. Baseline characteristics of all 110 patients are summarized in Table 1. The median age was 74 years old (range 66–88) and 76 (69.9%) of them were male. PS was of ECOG 0–1 and 2 in 105 and 5 patients, respectively. Ninety-six patients (84.5%) had grade 1–2 carcinomas. All patients underwent a prior colectomy and 16 patients (14.5%) received radiotherapy (RT) either in the context of definitive chemo-radiation (12.7%) or for palliative reasons (1.8%). The median number of metastatic sites was 2 (range 1–5), and the majority of the patients (53.5%) had liver metastasis. All patients had *KRAS*wt tumors and a retrospective analysis for *NRAS* and $BRAF^{V600E}$ mutations was performed in 15 patients with available tumor specimens; no *NRAS* mutations was found in this patients' subset (in 86.4% patients the NRAS status was unknown) whereas $BRAF^{V600E}$ mutation was found in one patient out of 15 patients analyzed (in 86.4% the *BRAF* mutation status was unknown).

Regarding chemotherapy, 70 patients (63.6%) received irinotecan-based chemotherapy (FOLFIRI) and 40 patients (36.4%) oxaliplatin-based chemotherapy (FOLFOX or CAPOX). In the vast majority of the patients (78.2%) the primary tumor was located in left colon (descending colon, sigmoid and rectum), while in 21.8% of the patients it was located in the right colon (caecum, ascending and transverse colon).

3.2. Treatment Compliance

The treatment compliance is summarized in Table 2. A total of 893 cycles of chemotherapy were administered with a median of 8 cycles/patient (range, 1–22) [564 cycles with FOLFIRI/panitumumab (median: 8 cycles; range,1–22); 196 cycles with FOLFOX/panitumumab (median: 10 cycles; range, 2–14) and 133 cycles with CAPOX/panitumumab (median: 7 cycles; range, 2–17)]. Treatment delay was required in 70 (12.4%) cycles in the FOLFIRI/panitumumab group, 24 (12.2%) cycles in the FOLFOX/panitumumab group and 18 (13.5) cycles in the

Please cite this article as: Asimakopoulou N, et al, Efficacy of panitumumab in older patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis using the database of the He..., J Geriatr Oncol (2018), https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.08.002

Table 1
Patients characteristics ($N = 110$).

Feature	N	%
Age		
Median (min–max)	74 (66–88)	
Sex		
Male	76	69.9
Female	34	31.6
PS[a]		
0-1	105	95.4
2	5	4.6
Grade		
1–2	93	84.5
3	17	15.5
Localization of disease		
liver	61	53.5
lung	32	28.1
bone	3	2.6
adrenals	3	2.6
other	15	13.2
Previous RT[b]		
Radical (with CHT[c] for rectal cancer)	13	12.3
palliative	2	1.8
no	98	85.9
NRAS mutations		
WT[d]	15	13.2
unknown	95	86.4
$BRAF^{V600E}$ mutation		
mutant	1	0.9
WT	14	12.3
unknown	95	86.4
Treatment Regimen		
FOLFIRI	70	63.6
FOLFOX/CAPOX	40	36.4
Primary Tumor Location		
Left Colon	86	78.2
Right Colon	24	21.8

Legend: Table 1 describes disease characteristics, pathological features and molecular characterization of the whole patients' population.
[a] PS: Performance Status.
[b] RT: Radiation Treatment.
[c] CHT: Chemotherapy.
[d] WT: Wild Type.

CAPOX/panitumumab group. There was no any significant difference between the different treatment groups (all p vales >0.05). Treatment dose reduction was recorded in 66 (11.7%) cycles, corresponding to 9 (12.8%) patients, in the FOLFIRI/ panitumumab group due to hematological toxicity ($n = 6$ cycles), non-hematological toxicities ($n = 52$ cycles) or both (n = 5 cycles). Similarly, dose reduction in the FOLFOX/panitumumab group was required in 18 (9.2%) cycles, corresponding to 6 (27.2%) patients, due to hematological ($n = 6$ cycles) and non-hematological toxicities, mainly neurotoxicity ($n = 12$ cycles). Likewise, dose reduction was required in the CAPOX/panitumumab group in 12 (9.0%) cycles, corresponding to 4 (22.2%) patients, due to hematological toxicity ($n = 3$ cycles) and non-hematological toxicities, mainly neurotoxicity, (9 cycles). Treatment discontinuation because of toxicity was required in 11 (10%) patients [6 (8.5%) in the FOLFIRI/ panitumumab group, 3 (16.6%) in the FOLFOX/panitumumab group, and 2 (11.1%) in the CAPOX/panitumumab group. Major reasons for treatment discontinuation were completion of 6 months (12 cycles of FOLFIRI/FOLFOX or 8 of CAPOX) treatment (49.1%), disease progression (26.3%), toxicity (10%) and resection of metastatic lesions (7.2%).

3.3. Treatment Tolerance

Hematological toxicity and non-hematological toxicities are provided in detail in Tables 3 and 4, respectively. The most frequent all-grade toxicity was anemia occurring in 54 (77.2%) and 27 (67.5%) patients who received irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapy + panitumumab, respectively (Table 3). Thrombocytopenia of any grade was significantly more frequent in the oxaliplatin-based + panitumumab group in comparison with FOLFIRI/panitumumab group (52.5% vs. 17.1%, respectively; $p = .046$). Five patients in each group experienced grade 3 or 4 neutropenia, but only 3 (4.3%) patients in the FOLFIRI/panitumumab group developed episodes of febrile neutropenia which were resolved uneventfully (Table 3).

The most common all-grades non-hematological toxicity was fatigue in both groups [$n = 24$ patients (34.3%) in the FOLFIRI/ panitumumab group and $n = 9$ patients (22.5%) in the oxaliplatin-based/panitumumab group ($p = .917$)]. Diarrhea was significantly more frequently observed in the FOLFIRI/panitumumab group, as expected. More specifically, all grade and grade 3–4 diarrhea were observed in 54.3% and 17.2% patients, respectively in the FOLFIRI/ panitumumab group and in 27% and 7.5% patients in the oxaliplatin-based/panitumumab group ($p = .031$). Neurotoxicity (all grades) was reported in 29 (72.5%) patients in the oxaliplatin-based/panitumumab group; however, grade 2–3 neurotoxicity was observed in 11 (27.5%) patients. Skin rash of any grade, related to panitumumab administration, was recorded in 80 (75%) patients (Table 4).

3.4. Efficacy

At the time of analysis, after a median follow up of 25.6 months, 89 PFS events and 70 deaths (63 due to mCRC) have been recorded. The median PFS was 9.4 months (95% CI: 7.4–11.0 months) for the whole patient population. The median PFS in the group of patients treated with FOLFIRI/panitumumab was 8.4 months (95% Cl: 5–10.9 months), 10.4 months in those treated with FOLFOX/panitumumab (95% Cl: 8.3–12.5 months) and 12.3 months in the CAPOX/panitumumab group (95% Cl: 5.5- -19.1).

In an intention to treat analysis, 1 patient (0.9%) experienced a CR, while another 61 (55.5%) patients a PR. The ORR was 56.4% (95% Cl: 48.8% - 68.1%). In addition, 21 (19.1%) patients experienced SD, while 27 (24.5%) PD. More specifically, the ORR of the patients who received FOLFIRI/panitumumab was 52.9% (95% Cl: 44.9%–68.03%), 63.6% (45.8% - 77.6%) for those treated with and 55.5% (Cl: 41.12–78.61) for the older patients treated with CAPOX panitumumab ($p = .243$).

The median OS for the whole study population was 23.0 months (95% CI: 20.6–25.3 months). For patients treated with FOLFIRI/ panitumumab the median OS was 22.3 months (95% Cl: 18.9–25.8 months), while it was 27.7 months (95% CI: 19.9–35.4 months) for those treated with FOLOX/panitumumab and 27.9 months (95% CI: 19.6–35.9 months) for patients treated with CAPOX/panitumumab.

Table 2
Treatment Compliance.

	Chemotherapy Regimen (No. of patients)			
	FOLFIRI + P (70)	FOLFOX + P (22)	CAPOX + P (18)	Fluoropyrimidine + P (4)
No of cycles	564	196	133	19
No of cycles per patient Median (min-max)	8 (1−22)	10 (2–14)	7 (2–17)	4 (1–9)
Cycles duration (days) Median (min-max)	15 (14–18)	15 (14–22)	22 (21–28)	22 (21–28)
No of cycles delayed (%)	70 (12.4)	24 (12.2)	18 (13.5)	2 (10.5)
No of cycles with decreased dose (%)	66 (11.7)	18 (9.2)	12 (9.0)	2 (10.5)

Please cite this article as: Asimakopoulou N, et al, Efficacy of panitumumab in older patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis using the database of the He..., J Geriatr Oncol (2018), https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.08.002

ARTICLE IN PRESS

Table 3
Hematologic toxicity.

	FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		p–Value
	Grade I		Grade I		Grade II		Grade II		Grade III		Grade III		Grade IV		Grade IV		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Neutropenia	14	20.0	5	12.5	12	17.1	7	17.5	4	5.7	2	5.0	1	1.4	3	7.5	0.513
Anemia	38	54.3	20	50.0	16	22.9	7	17.5	–	–	–	–	–	–	–	–	0.506
Thrombocytopenia	12	17.1	18	45.0	–	–	3	7.5	–	–	–	–	–	–	–	–	**0.046**
Febrile neutropenia	1	1.4	–	–	2	2.9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.736

p-Values for grade II/III/IV toxicities between the two groups, P: panitumumab. All values in bold are statistical significant.

The ORR was significantly higher in patients with left-sided tumors (62.7%) in comparison with those with right-sided tumors (33.3%; $p = .014$). Similarly, patients with primary tumors located in the left colon experienced significantly longer median PFS (12.9 months, 95% CI: 8.6–15.1 months) compared with those with their primary tumor located in the right colon (5.7 months, 95%CI: 2.9–9.2 months; $p = .001$). Finally, patients with left-sided tumors also had a significantly higher median OS (31.6 months, 95% CI: 24.8–35.7 months) in comparison with patients with right-sided tumors (16.7 months, 95% CI: 11.2–20.1 months; $p < .001$).

4. Discussion

Treatment algorithms for the management of mCRC are becoming increasingly more complex [12], and older patients continue to be grossly under-represented in the vast majority of prospective clinical trials. Real world data from registries indicate that the improvement in overall survival that has been observed over time in unselected patients with mCRC is much more pronounced in younger individuals [13] and the demonstration of any improvement for OS in older patients has been much more elusive [14]. A significance proportion of older patients are likely to have additional comorbidities and vulnerabilities demanding careful assessment and individualized treatment approaches [14]. Several studies have shown that the use of geriatric factors, such as Mini-Mental Status Exam (MMSE), Instrumental Activities of Daily Living (IADL) or G8 [15, 16], which can accurate predict toxicity in older patients, have been reported as independent prognostic factors for survival [17]. Furthermore, our group have previously reported that combination chemotherapy with CAPOX plus bevacizumab is feasible and efficacious in fit and vulnerable, according to a validated geriatric assessment, older patients patient with mCRC [5].

The current retrospective study was conducted in order to elucidate the therapeutic landscape of older patients with mCRC in the daily clinical practice. The aim of this analysis was to examine the tolerability and efficacy of panitumumab in combination with chemotherapy in this subset of mCRC patients who were enrolled in the HORG's database. The patients were treated with regimens combining chemotherapy with fluoropyrimidines and either oxaliplatin (FOLFOX or CAPOX) or irinotecan (FOLFIRI) in combination with panitumumab. The analysis of this cohort of patients revealed some interesting observations regarding the efficacy results. The ORR in all patients was 56.4% which was comparable with that achieved in randomized studies evaluating the use of chemotherapy combined with anti-EGFR moABs in patients with *KRAS* wt mCRC [10, 18]. In addition, the observed median PFS of 9.4 months and the median OS of 23.0 months were comparable with the corresponding data reported in the CRYSTAL [10] and the PRIME [18] trials for mCRC patients with *KRAS* wt tumors. Also, phase II studies in older patients with *KRAS* wt tumors, have shown significant activity of cetuximab as monotherapy [7] or in combination with capecitabine [6]. More recently, panitumumab monotherapy has proven effective and safe in frail older patients with all *RAS (KRAS/NRAS)* wt mCRC who are not suitable for combination treatment [19]. Additionally, a statistically significant difference in terms of ORR (62.7% vs. 33.3 months; $p = .014$), median PFS (12.9 vs. 5.7 months; $p = .001$) and median OS (31.6 vs. 16.7 months; $p < .001$) was observed between patients with left-sided and right-sided primary tumor, respectively. These results are in line with those observed in randomized trials and pooled analysis for the impact of primary tumor location on the outcome of patients treated with anti-EGFR moABs [8, 20, 21].

Table 4
Non-Hematologic toxicity.

	FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		FOLFIRI + P (70)		FOLFOX/ CAPOX + P (40)		p- value
	Grade I		Grade I		Grade II		Grade II		Grade III		Grade III		Grade IV		Grade IV		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Nausea	9	12.9	–	–	1	1.4	1	2.5	1	1.4	–	–	–	–	–	–	
Vomiting	4	5.7	–	–	3	4.3	1	2.5	–	–	–	–	–	–	–	–	
Diarrhea	6	8.6	4	10.0	20	28.6	7	17.5	10	14.3	2	5.0	2	2.9	1	2.5	**0.031**
Mucositis	4	5.7	3	7.5	6	8.6	–	–	1	1.4	2	5.0	–	–	–	–	0.483
Constipation	7	10.0	1	2.5	3	4.3	2	5.0	–	–	–	–	–	–	–	–	
Neurotoxicity	3	4.3	18	45.0	1	1.4	8	12.5	–	–	3	7.5	–	–	–	–	**0.003**
Skin rash	24	34.2	18	45.0	20	28.6	7	17.5	4	5.7	2	5.0	–	–	–	–	**0.078**
Allergy	9	12.9	2	5.0	4	5.7	–	–	1	1.4	–	–	–	–	–	–	
Fatigue	14	20.0	3	7.5	8	11.4	4	10.0	2	2.9	2	5.0	–	–	–	–	1.000
Hemorrhage	2	2.9	2	5.0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
Perforation	–	–	–	–	–	–	1	2.5	–	–	–	–	–	–	–	–	
Hypertension	1	1.4	1	2.5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
Edema	–	–	1	2.5	1	1.4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
Paronychia	8	7.1	4	10	1	1.4	1	2.5	1	1.4	1	2.5					

p-Values for grade II/III/IV toxicities between the two groups, P: panitumumab. All values in bold are statistical significant.

Please cite this article as: Asimakopoulou N, et al, Efficacy of panitumumab in older patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis using the database of the He..., J Geriatr Oncol (2018), https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.08.002

The treatment regimens were well tolerated in older patients with manageable toxicity. The few grade 3 and 4 adverse events and the low percentage of discontinuation due to treatment toxicity support this observation. Comparing the administered chemotherapy regimens, thrombocytopenia and neurotoxicity seemed to be mainly associated with oxaliplatin-based regimens whereas diarrhea was most common in patients receiving irinotecan-based chemotherapy. The skin rash toxicity was comparable with that reported with the use of anti-EGFR moABs in general population and in older patients with mCRC [7, 18, 19]. The variable toxicity profiles might be a useful consideration in our therapeutic management because it could lead a therapeutic decision towards a choice more appropriate according to the patient's performance status, symptoms, needs, and comorbidities.

The results of this analysis should be evaluated with caution because of the observational and retrospective nature of the study. Furthermore, the definition of the "older patients" remains unclear. It is well known that the biological age is the one that counts but, it is also clear, that the patients who participate in prospective trials are the fittest ones. In the current study, only 5% of the patients had a PS of 2. In addition, the patients included in the current analysis were likely highly selected, since their physicians had decided to administered combination chemotherapy plus panitumumab; however, "formal" geriatric assessment was not performed and significant parameters such as comorbidities and additional non-cancer treatments have not been recorded in the database. The patient population is probably not representative of all older patients with metastatic CRC, as they were likely not vulnerable or frail patients. The patients had PS of 0 or 1, and the vast majority of patients were able to receive combination chemotherapy (such as FOLFOX or FOLFIRI) plus anti-EGFR moABs. Finally, the analysis was limited to older patients with *KRAS* exon 2 wt tumors, due to the fact that *NRAS* and $BRAF^{V600E}$ mutations analysis was not routinely performed before 2013. This may underestimate the efficacy results, since *NRAS* mutated tumors do not respond to anti-EGFR moAbs [22]. Despite that, the result of the current investigation may be used as "hypothesis generating data" for the design of future clinical trials. In fact, our group is currently conducting a prospective phase II study with a modified FOLFIRI/panitumumab combination in fit and vulnerable, according to a complete geriatric assessment, older patients (>70 years) with *KRAS* and *NRAS* exon 2–4 wt tumors.

In conclusion, the results of this retrospective analysis indicate that select older patients with preserved performance status and *KRAS* wt mCRC can be safely treated with combination chemotherapy regimens plus panitumumab and obtain a similar efficacy compared to younger patient populations. Therefore, it is reasonable to propose that fit patients with mCRC should not be excluded from future randomized trials in order to accumulate robust prospective data for this patient population.

Author Contributions

Study concept: John Souglakos, Vassilis Georgoulias

Study design: John Souglakos, Vassilis Georgoulias

Data acquisition: all authors

Quality control of data and algorithms: John Souglakos, Efthimios Prinarakis, Vassilis Georgoulias

Data analysis and interpretation: Natalia Asimakopoulou, John Souglakos, Efthimios Prinarakis

Statistical analysis: John Souglakos

Manuscript preparation: Natalia Asimakopoulou, John Souglakos, Vassilis Georgoulias

Manuscript editing: Natalia Asimakopoulou, John Souglakos, Vassilis Georgoulias

Manuscript review: all authors

Disclosures and Conflict of Interest Statements

All other authors have no relevant conflicts of interest to disclose.

Funding

This study was partially supported by grants from the Cretan Association for Biomedical Research (CABR) and a grant from Amgen Hellas.

Acknowledgments

We would like to sincerely thank Eva Maragoudaki, Ioannis Athanasakis, Marina Mavrogianni, Vassiliki Schoina, Aspasia Dimou, Ageliki Kalisperi, Dora Hatzidaki and Vasso Athanasaki for their contribution to this research.

References

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11–30.
[2] Ho C, Ng K, O'Reilly S, Gill S. Outcomes in older patients with advanced colorectal cancer treated with capecitabine: a population-based analysis. Clin Colorectal Cancer 2005;5:279–82.
[3] Sastre J, Aranda E, Massuti B, Tabernero J, Chaves M, Abad A, et al. Older patients with advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity after first-line chemotherapy with oxaliplatin-based combinations: comparative outcomes from the 03-TTD-01 phase III study. Crit Rev Oncol Hematol 2009;70:134–44.
[4] Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in older patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2006;24:4085–91.
[5] Vamvakas L, Matikas A, Karampeazis A, Hatzidaki D, Kakolyris S, Christophylakis C, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin and bevacizumab (AXELOX) as 1st line treatment for fit and vulnerable older patients (aged >70 years) with metastatic colorectal cancer (mCRC): a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). BMC Cancer 2014;14:277.
[6] Sastre J, Gravalos C, Rivera F, Massuti B, Valladares-Ayerbes M, Marcuello E, et al. First-line cetuximab plus capecitabine in older patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study. Oncologist 2012;17:339–45.
[7] Sastre J, Aranda E, Gravalos C, Massuti B, Varella-Garcia M, Rivera F, et al. First-linesingle-agent cetuximab in older patients with metastatic colorectal cancer. A phase II clinical and molecular study of the Spanish group for digestive tumor therapy (TTD). Crit Rev Oncol Hematol 2011;77:78–84.
[8] Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with Cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal Cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2017;317:2392–401.
[9] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1065–75.
[10] Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408–17.
[11] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:1658–64.
[12] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016;27:1386–422.
[13] Sorbye H, Cvancarova M, Qvortrup C, Pfeiffer P, Glimelius B. Age-dependent improvement in median and long-term survival in unselected population-based Nordic registries of patients with synchronous metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2013;24:2354–60.
[14] Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, de Gramont A, Glynne-Jones R, Haller D, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. Ann Oncol 2015;26:463–76.
[15] Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with Cancer. J Clin Oncol 2016;34:2366–71.
[16] Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, Defelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. Cancer 2012;118:3377–86.
[17] Aparicio T, Gargot D, Teillet L, Maillard E, Genet D, Cretin J, et al. Geriatric factors analyses from FFCD 2001-02 phase III study of first-line chemotherapy for older patients metastatic colorectal cancer patients. Eur J Cancer 2017;74:98–108.

ARTICLE IN PRESS

[18] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 2010;28:4697–705.

[19] Sastre J, Massuti B, Pulido G, Guillen-Ponce C, Benavides M, Manzano JL, et al. First-linesingle-agent panitumumab in frail older patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: a phase II study of the Spanish cooperative Group for the Treatment of digestive Tumours. Eur J Cancer 2015;51:1371–80.

[20] Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Ann Oncol 2017;28:1713–29.

[21] Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer 2017;70:87–98.

[22] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2014;25:1346–55.

Please cite this article as: Asimakopoulou N, et al, Efficacy of panitumumab in older patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis using the database of the He..., J Geriatr Oncol (2018), https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.08.002