

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

**INFLUENCIA DE LA EDAD EN EL TRATAMIENTO
QUIRÚRGICO DEL CÁNCER COLORRECTAL**

Trabajo de Tesis Doctoral presentada por **Filippo Landi** para obtener el grado de Doctor (PhD) por la Universidad Autónoma de Barcelona, dirigida por el Prof. Eloy Espín Basany, el Dr. Francesc Vallribera Valls y el Prof. Manuel Armengol Carrasco.

Barcelona, Agosto 2015.

Año académico : 2014-2015



Universitat Autònoma de Barcelona

El Prof. Eloy Espín, el Prof. Manuel Armengol Carrasco y el Dr. Francesc Vallribera del Hospital Universitario Vall d'Hebron, certifican que la tesis doctoral titulada **“Influencia de la Edad en el Tratamiento Quirúrgico del Cáncer Colorrectal”** presentada por Filippo Landi ha sido realizada bajo su dirección y cumple todos los requisitos que dicta la normativa para la presentación de tesis doctorales como compendio de publicaciones vigente en la Universidad Autónoma de Barcelona y en la Facultad de Medicina.

Prof. Eloy Espín Basany

Dr. Francesc Vallribera Valls

Prof. Manuel Armengol Carrasco

Barcelona, 16 de Agosto de 2015

A Cristina

RELACIÓN DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

| | |
|--------------|--|
| CCR | Cáncer colorrectal |
| CC | Cáncer de colon |
| CR | Cáncer de recto |
| CCHNP | CCR hereditario sin poliposis |
| PAF | Poliposis adenomatosa familiar |
| EII | Enfermedad inflamatoria intestinal |
| LPC | Cirugía Laparoscópica |
| CA | Cirugía “abierta” / cirugía convencional |
| TC | Tomografía computarizada |
| ETM | Exéresis total del mesorrecto |
| EPM | Exéresis parcial del mesorrecto |
| RA | Resección anterior |
| AAP | Amputación abdomino-perineal |
| QRTN | Quimioradioterapia neoadyuvante |

PUBLICACIONES INTERNACIONALES QUE COMPONEN EL CUERPO DE LA TESIS DOCTORAL

- **“Laparoscopy-assisted Versus Open Colectomy for Treatment of Colon Cancer in the Elderly: Morbidity and Mortality Outcomes in 545 Patients”.**

Francesc Vallribera, Filippo Landi, Eloy Espín, José Luis Sanchez, Luis Miguel Jimenez, Marc Martí, Luis Salgado, Manuel Armengol.

Surgical Endoscopy 2014 Dec; 28 (12): 3373-3378.

Factor de impacto (2013): 3,313

- **“Laparoscopic Versus Open Rectal Cancer Surgery in Ultraoctogenarians: a Comparative Analysis of Morbidity and Mortality with Younger Patients”.**

Filippo Landi, Francesc Vallribera, José Pablo Rivera, Paolo Bertoli, Manuel Armengol, Eloy Espín.

Colorectal Disease 2015 Jul; In Press

Factor de impacto (2014): 2,351

INDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 12 |
| 1. CÁNCER COLORRECTAL | 14 |
| 1.1 Epidemiología del CCR | 14 |
| 1.2 Etiología y factores de riesgo del CCR | 16 |
| 1.3 Prevención del CRR | 21 |
| 1.4 Diagnóstico y pronóstico del CCR | 26 |
| 1.4.1 Clínica | 26 |
| 1.4.2 Diagnóstico | 28 |
| 1.4.3 Pronóstico y estrategia terapéutica | 30 |
| 1.5 Tratamiento quirúrgico del cáncer de colon | 34 |
| 1.6 Tratamiento quirúrgico del cáncer de recto | 36 |
| 1.7 El rol de la laparoscopia en la cirugía del CCR | 39 |
| 2. TRATAMIENTO DEL CCR EN EL ANCIANO | 42 |
| HIPÓTESIS | 46 |
| OBJETIVOS | 49 |
| COPIA DE LAS PUBLICACIONES | 53 |
| ARTICULO I: “Laparoscopy-assisted Versus Open Colectomy for Treatment of Colon Cancer in the Elderly: Morbidity and Mortality Outcomes in 545 Patients” | 56 |
| ARTICULO II: “Laparoscopic Versus Open Rectal Cancer Surgery in Ultraoctogenarians: a Comparative Analysis of Morbidity and Mortality with Younger Patients” | 62 |
| DISCUSIÓN | 85 |
| CONCLUSIONES | 95 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 99 |

INTRODUCCIÓN

1. CÁNCER COLORRECTAL

1.1 Epidemiología del CCR

El CCR es el tercer cáncer más común en hombres (746.000 casos anuales en el 2012) y el segundo en mujeres (614.000 casos anuales en el 2012) en el mundo ¹. El CCR es la cuarta causa de deceso por cáncer, con unas muertes estimadas por encima de 600.000 casos por año en el mundo. En la Unión Europea es el segundo cáncer más frecuente. En el año 2008, 450.621 personas padecieron esta enfermedad y 223.268 pacientes (de los cuales 115.624 hombres) fallecieron en toda Europa ².

El CCR con 25.665 casos / año es el primer cáncer en España por incidencia, después del cáncer del pulmón en el hombre y el de mama en la mujer. Si consideramos ambos sexos de forma conjunta, es el tumor más frecuente en nuestro país: cada semana se diagnostican más de 500 nuevos pacientes. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2009 fallecieron en España 14.238 personas debido al CCR ³, lo que representa la segunda causa de muerte por cáncer. Se puede estimar que en el año 2016 serán diagnosticados 19.700 casos nuevos en hombres y 14.000 en mujeres, totalizando 33.700 casos; aproximadamente supone un 12 % de las muertes por cáncer en varones y un 15 % en mujeres ^{3, 4}. En cuanto a la incidencia, hay que tener en cuenta que su conocimiento está relacionado con la población registrada por registros poblacionales nacionales y/o internacionales de tumores, que aumentan la fiabilidad de los datos. En la mayoría de países europeos y en norte América la incidencia se sitúa entre 11 y 20 / 100.000 en el hombre y entre 6 y 10 / 100.000 en la mujer. La tasas de incidencia más elevadas son registradas en Republica Checa en ambos sexos (27 / 100.000 / año en los hombres y 12 / 100.000 en las mujeres) ¹. Australia y Japón tienen una incidencia superior a las medias europeas, mientras los países de la costa del Pacífico de América del sur (Chile, Perú) tienen una incidencia ligeramente inferior a la de Brasil y Argentina, que presentan una incidencia comparable a la Europea. La incidencia del CCR en España con respecto a los países de la Unión Europea es en la media para los hombres y de las más bajas en el caso de las mujeres ⁵. La mortalidad por CCR en España muestra una tendencia, en los últimos años, estable en mujeres y estable-ligeramente ascendente en varones y una

posición intermedia para varones y bajas en mujeres en el contexto de la Unión Europea ^{1, 5, 6}.

Existen diferencias en la mortalidad por CCR entre las distintas Comunidades Autónomas, siendo mayor en los varones en el norte de España (País Vasco, Navarra, norte de Cataluña) ^{3, 7}. La supervivencia de pacientes con CCR se ha incrementado en España en los últimos años, con cifras actuales similares a las europeas. La media de supervivencia a los 5 años del CCR en los registros europeos es del 53,5 % y del 52,5 % en los registros españoles (51,7 % a los 5 años para CR y de 54,9 % a los 5 años para CC) ⁸. La prevalencia del CCR se establece por estimaciones, en base a la incidencia anual, estimada en unos 22.000 casos, y a la mortalidad anual, estimada en unas 13.000 personas en nuestro país. El CCR es de los más prevalentes en ambos sexos, con una prevalencia estimada global de 65.000 casos.

El CCR presenta una tendencia anual ascendente aunque desde el año 1985 se ha observado una progresiva disminución en países como Estados Unidos y Canadá atribuida a los programas de cribado (“*screening*”) de prevención primaria ^{1, 2, 4}. Alrededor de 75 % de las muertes relacionadas con el CCR se verifica en los mayores de 65 años y en general aunque la mortalidad global sea descendente por esta patología, la entidad de la disminución está relacionada con las edades jóvenes / media con respecto a los ancianos ⁹. Es por todo ello que esta patología representa un problema de salud importante y genera un gran gasto sanitario con importantes costes sociales.

1.2 Etiología y factores de riesgo del CCR

Entre los factores etiológicos conocidos del CCR están la predisposición genética y los factores dietéticos. La forma de CCR más frecuente es el de tipo esporádico (90 %), por lo que es importante dirigir las actividades de prevención primaria a la población general, además de a los grupos de riesgo familiar^{10, 11}. Es aceptado por la comunidad científica que los CCR surgen de pólipos adenomatosos (adenomas) previos, de acuerdo a la hipótesis adenoma-carcinoma^{12, 13}. La dieta es el segundo factor etiológico del cáncer en humanos, después del tabaco. Los países del sur de Europa mostraban tradicionalmente patrones nutricionales más saludables, relacionados con una menor incidencia de estos tumores. El CCR ha sido asociados con el “estilo de vida” occidental de los países desarrollados. Varios estudios han demostrado que el consumo elevado de carnes rojas y productos derivados, cereales refinados y almidones y azúcares se relaciona con mayor riesgo de CCR, así como la obesidad^{14, 15}. La sustitución de estos alimentos de mayor riesgo por otros como las aves y pescados, cereales integrales, legumbres y frutas, grasas no saturadas y un mayor aporte proteico procedente de los vegetales parecen relacionados con una menor incidencia de esta patología¹⁴. En África occidental la mortalidad del CCR es la más baja al mundo, situada entre 3 y 3,5 / 100.000 personas / año¹; la gran mayoría de los autores esta de acuerdo en que los factores dietéticos citados sean determinantes en estas poblaciones. Aunque el papel de los suplementos nutricionales, incluyendo la vitamina D, ácido fólico y vitamina B6, sigue siendo incierto, los suplementos de calcio han mostrado su efecto protector frente a los adenomas¹⁶, aunque todavía no hay evidencia suficiente para su recomendación a la población general. Evitar el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol así como la prevención del aumento de peso se asocian con un riesgo significativamente menor de CCR¹⁷. Los medicamentos como la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos y las hormonas postmenopáusicas en mujeres se asocian con una reducción sustancial del riesgo de CCR¹⁰, aunque su utilidad se ve afectada por los riesgos asociados.

La prevalencia del CCR se relaciona con la edad. La edad constituye un marcador de riesgo a partir de los 50 años, incrementándose cada década entre 1,5 y 2 veces. El 92,5 % de los casos de CCR se producen por encima de los 50 años de edad y el 78 % se registran antes de los 80 años de edad³. Sin embargo si consideramos únicamente las

neoplasias de recto, que representan un tercio de la totalidad de los CCR, la incidencia de estos aumenta con la edad y tiene su mayor prevalencia después de los 80 años ¹⁸. Aproximadamente 35-45 % de los adenocarcinomas del recto serán diagnosticados en este segmento de edad ¹⁹.

El antecedente personal de adenomas en el colon o recto, supone un mayor riesgo de CCR sobre todo si los adenomas son de tamaño superior a 1 cm o si son múltiples ^{13,20}. La mayoría de los CCR ocurre en pacientes sin antecedentes familiares de esta neoplasia. A pesar de esto, tanto como una de cada cinco personas que padece CCR tiene otros familiares que han sido afectados por esta enfermedad. Las personas con un antecedente de CCR en uno o más familiares de primer grado tienen un riesgo aumentado ²¹. El riesgo es alrededor del doble para aquellas personas con un solo familiar de primer grado afectado. Resulta aún mayor si el familiar de primer grado fue diagnosticado cuando tenía menos de 45 años, o si más de un familiar de primer grado es afectado ^{11,21}. Las razones para el riesgo aumentado no están claras en todos los casos y se deben a factores genéticos y ambientales. Tener familiares que hayan tenido adenomas también está asociado con un mayor riesgo de CCR ²¹.

Alrededor del 5-6 % de las personas que padecen CCR presentan mutaciones genéticas hereditarias que pueden causar síndromes de cáncer familiares ^{22, 23}. Estos síndromes son responsables de la insurgencia del tumor a una edad más precoz. También están vinculados a otras neoplasia digestivas o extra-digestivas y algunos de estos síndromes también están relacionados con los adenomas. La identificación de las familias con síndromes hereditarios es importante, ya que permite recomendar medidas específicas de detección precoz y cribado genético y molecular a una edad temprana ^{23,24}. Los dos síndromes hereditarios más comunes asociados con el CCR son la PAF y el HNPCC, aunque otros síndromes mucho menos comunes también aumentan el riesgo de CCR. La PAF es causada por mutaciones hereditarias en el gen APC. Aproximadamente el 1 % de todos los CCR son relacionados con la PAF ²². En el tipo más común de la PAF, los pacientes presentan cientos o miles de adenomas en el colon y el recto, por lo general en el inicio de la adolescencia o la edad adulta temprana. El cáncer, por lo general, surge en uno o más de estos pólipos tan pronto como a la edad de 20 años. Al cumplir los 40 años, cerca del 100 % de los enfermos tendrán CCR en ausencia de colectomía profiláctica. Los adenomas displásicos también se pueden originar en el estómago y el intestino delgado. Por otro lado, en el subtipo menos común de PAF atenuada, los pacientes presentan menos

adenomas (menos de 100) y el CCR tiende a ocurrir a una edad más tardía. El síndrome de Gardner es un fenotipo de PAF que también causa tumores benignos cutáneos, del tejido conectivo y óseos.

El CCHNP, también conocido como síndrome de Lynch, a pesar de tratarse de la forma de CCR hereditario más frecuente, únicamente representa entre el 0,9 y el 2 % de todos los CCR ²⁵. El síndrome de Lynch es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante debida a mutaciones germinales en genes reparadores del ADN. En la mayoría de los casos, este trastorno es causado por un defecto en el gen MLH1 (en el 60 % de los casos) o MSH2 (en un 35 % de los casos), pero defectos en otros genes también pueden causar CCHNP (genes MSH6 y PMS2) ²⁶. Los cánceres en este síndrome también se presentan en edad más temprana respecto al CCR esporádico. Las personas con CCHNP pueden tener adenomas, pero sólo presentan un número muy inferior respecto a la FAP. El síndrome de Lynch se caracteriza por el desarrollo temprano de CCR, habitualmente antes de los 50 años de edad, con un predominio en el colon derecho y una elevada tendencia a presentar neoplasias sincrónicas o metacrónicas, ya sea en el propio colon y recto o en otros órganos (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares e intestino delgado). El riesgo de CCR en el transcurso de la vida de una persona con síndrome de Lynch puede llegar al 80 % ²⁵. Las mujeres con esta afección también tienen un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer de endometrio. Existen variantes del síndrome de Lynch clasificadas en base a diferentes tumores asociados: el síndrome de Turcot es una rara afección que supone un riesgo aumentado de adenomas y CCR, así como meduloblastomas o glioblastomas cerebrales (un grupo de estos tumores también se ha asociado a la PAF); el síndrome de Muir-Torre se asocia a queratoacantomas, adenomas sebáceos o adenocarcinomas sebáceos ²⁷.

El síndrome de Peutz-Jeghers es otra enfermedad hereditaria rara caracterizada por lesiones cutáneas y hamartomas digestivos causado por mutaciones en el gen STK11 (también llamado LKB1). Su incidencia es de un caso cada 200.000 nacimientos. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, hiperpigmentación peribucal y digital, y un riesgo elevado de cáncer en diversas localizaciones, entre las que destacan la mama, el colon, el páncreas, estómago, ovarios y testículos. Esta enfermedad se relaciona con un riesgo significativamente aumentado de CCR a una edad más temprana que lo habitual ²⁷. El riesgo global de cáncer en individuos con síndrome de Peutz-Jeghers es del 93 % a los 65 años.

La poliposis juvenil es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con penetrancia variable. La incidencia de la enfermedad es de un caso por cada 100.000 nacimientos. La poliposis juvenil es una enfermedad genéticamente heterogénea, con diversos genes implicados, entre los que destacan SMAD4 y BMPR1A (en menor grado están involucrados los genes ENG y PTEN) ²⁸. La enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Los individuos con poliposis juvenil tienen un riesgo aumentado de CCR, cáncer gástrico y del intestino delgado. Hasta en un 25 % de casos no hay antecedentes familiares y son debidos a mutaciones *de novo*.

El síndrome de poliposis hiperplásica es una entidad de reciente descripción caracterizada por la presencia de pólipos hiperplásicos, en especial en el colon derecho, con potencial de progresión a CCR ²⁹. Hay casos con agregación familiar (con patrón de herencia autosómico dominante y recesivo) y casos esporádicos. Se desconoce su etiología. Tampoco hay datos fiables sobre su prevalencia, pero es posible que esté infraestimada dado que, a menudo, los pólipos son planos y difíciles de diagnosticar si no hay un elevado índice de sospecha (presencia de más de 30 pólipos hiperplásicos distribuidos a lo largo de todo el colon o de 5 o más proximales al sigma, 2 o más de ellos > 1 cm).

El riesgo de CCR se relaciona también con el grupo étnico de pertenencia. Los afroamericanos tienen las tasas de incidencia y de mortalidad de CCR más altas en comparación con todos los otros grupos étnicos en los Estados Unidos ¹⁰. Las razones de esto todavía se desconocen. Los judíos con ascendencia en Europa Oriental (Askenazi) tienen uno de los mayores riesgos de CCR en comparación con cualquier otro grupo étnico en el mundo. Se han encontrado varias mutaciones genéticas que conducen a un riesgo aumentado de CCR en esta población. La anomalía genética más común es la mutación I1307K del gen APC, que se presenta en aproximadamente un 6 % de los judíos de Estados Unidos ³⁰.

La EII, incluyendo la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, es una afección autoinmune en la cual el colon y el recto pueden encontrarse en un estado de flogosis crónica. La EII tiene un riesgo incrementado de CCR entre dos y cinco veces el riesgo de la población general ^{31,32}. Los dos factores que, en la colitis ulcerosa, se han relacionado de forma más clara con un aumento del riesgo de CCR son la duración de la enfermedad y la extensión de la afectación de la colitis. En relación con la duración, el riesgo empieza a ser valorable después de los ocho o diez años de haber empezado la EII. A partir de estos años

de evolución, el riesgo iría aumentando paulatinamente cada año. Aproximadamente a partir de los diez años de evolución, el riesgo podría incrementarse en una proporción aproximada del 0,5 % por cada año ³¹. En relación con la extensión, los pacientes en los cuales la inflamación de la colitis afecta a todo el colon (desde el recto hasta el colon derecho incluyendo el ciego) son los que tienen mayor riesgo. Por otra parte, los pacientes en los cuales la inflamación afecta sólo al recto no tienen mayor riesgo de tener CCR que la población general. Los pacientes con una extensión intermedia tienen un riesgo solo discretamente aumentado ³³. Actualmente, se considera que los pacientes con enfermedad de Crohn que afecta al colon de manera extensa tienen un riesgo de CCR similar al de los pacientes con colitis ulcerosa ³⁴. En síntesis, el riesgo de CCR en la EEI aumenta con la duración y la extensión de la enfermedad, la coexistencia de colangitis esclerosante primaria, la presencia de historia familiar de esta neoplasia y el antecedente de pseudopólipos inflamatorios.

- 1.3 Prevención del CCR

Entre las medidas más habitualmente empleadas para la prevención del CCR están las actividades de educación sanitaria, las medidas legislativas sobre factores de exposición, la detección y tratamiento de lesiones precursoras y todo el conjunto de medidas socio-sanitarias de prevención primaria y secundaria. Es importante dentro de la estrategia general de prevención, concienciar a la población para lograr mantener los patrones dietéticos propios de la dieta mediterránea (baja ingesta en grasas saturadas y alta ingesta de verduras, frutas y fibras vegetales). Se hace además necesario luchar contra la obesidad, epidemia reconocida de los países desarrollados, el consumo excesivo de alcohol y el tabaco ¹⁷. Estas medidas de prevención primaria serían complementarias de las técnicas de cribado y podrían contribuir a la reducción de la incidencia del CCR.

El objetivo del cribado poblacional es reducir la incidencia y la mortalidad del CCR mediante la detección en estadios precoces de esta neoplasia y con la detección y resección de las lesiones pre-neoplásicas (adenomas). El CCR reúne los criterios ideales para un programa de cribado, dado que hasta un 70-80 % de los CCR esporádicos se desarrollan a partir de adenomas durante un periodo largo, estimado ser aproximadamente de 10 años ²⁰. Además los adenomas son lesiones frecuentes (un tercio de los sujetos de mas de 65 años son afectados), pero solo el 10 % aumentan progresivamente su tamaño hasta alcanzar el diámetro de 10 mm. Este macroadenoma constituye una verdadera lesión precancerosa dado que hasta un cuarto de ellos pueden presentar transformación maligna, evento raro en los adenomas < 10 mm ¹². La colonoscopia sistemática cada cinco años a partir de los 50 años de edad es el método de prevención secundaria mas utilizado en el mundo, junto con la búsqueda de sangre oculta en heces ³⁵.

Dos aforismos clásicos nos permiten definir con claridad el papel que juega la polipectomía en el manejo de las lesiones neoplásicas y pre-neoplásicas en el CCR. El primero es que la mejor forma de biopsia de un pólipo es su extirpación. De esta forma se obtiene la mejor información acerca del tipo de pólipo y sobre la existencia de displasia o carcinoma. El segundo expresa que la polipectomía permite la interrupción de la secuencia

adenoma-carcinoma, logrando la prevención del CCR. Son susceptibles de polipectomía todos aquellos pólipos en los que el acto terapéutico sea técnicamente posible. Por el contrario, la polipectomía estará contraindicada en los casos en los que no pueda realizarse una colonoscopia, en los casos en los que no sea posible una resección completa y en los casos de que existan discrasias de la coagulación hemática. Criterios diagnósticos de adenoma avanzado son lesiones de tamaño igual o superior a 10 mm o presencia de componente vellosa o con displasia de alto grado, criterios que permitirán la planificación de la estrategia de seguimiento (Figura 1).

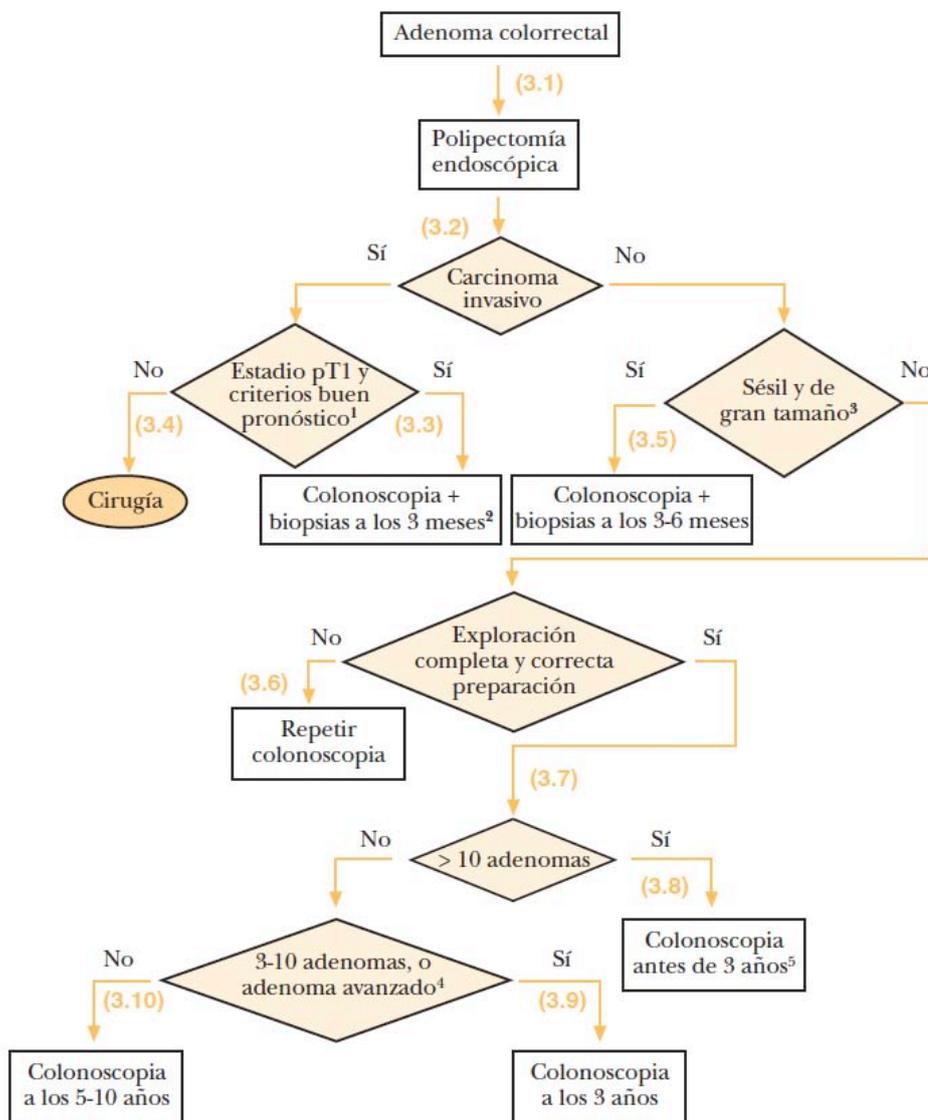


Figura 1. Algoritmo en el manejo de los adenomas colorrectales; adaptado de: “Prevención en CCR. Guía de Práctica Clínica”. Asociación Española de Gastroenterología. Elsevier, Barcelona 2009.

Según otros autores la colonoscopia sistemática no cumpliría con los criterios de aceptabilidad y poca morbilidad establecidos para el cribado de masa ofrecido a personas sanas y asintomáticas. El objetivo de un test de despistaje generalizados es detectar entre 10.000 individuos asintomáticos mayores de cincuenta años afectados de cáncer a un estadio precoz. Este objetivo está alcanzado para la prueba de sangre oculta en heces (SOH, *Hemoccult*), permitiendo disminuir del 15-20 % la mortalidad en una población del CCR con una prueba cada 2 años ³⁵ (Figura 2). Para obtener este beneficio se tienen que cumplir las siguientes condiciones: en la primera campaña la participación de la población debería ser superior al 50 %, los sujetos tendrían que continuar a participar en las campañas sucesivas y que la casi-totalidad de los sujetos positivos al test de SOH realice una colonoscopia ^{36, 37}. En caso de no cumplir con estas condiciones la reducción de la mortalidad sería menos marcada y probablemente no significativa. En una población que participe de forma regular a dicho cribado la reducción de la mortalidad se sitúa entre 35 y 40 % ³⁶. En una población de personas mayores de 50 años la positividad para el test está situada entre 1,5 y 2 %. En caso de test positivo la colonoscopia encontraría un tumor en el 10 % de los casos y un adenoma avanzado en otro 20 %. El papel de los médicos generalistas o del trabajo es fundamental para la organización de un sistema de cribado eficiente en un contexto de educación y seguimiento de la población, cuya adherencia al programa se estima entre 50 y 60 % después de 10 años en algunas poblaciones europeas (por ejemplo, norte de Francia) ³⁶. El efecto del cribado con el test *Hemoccult* sobre la reducción de mortalidad se mantiene a pesar de los diagnósticos de neoplasia-intervalo (casos diagnosticados entre una campaña de cribado y el inicio de los síntomas).

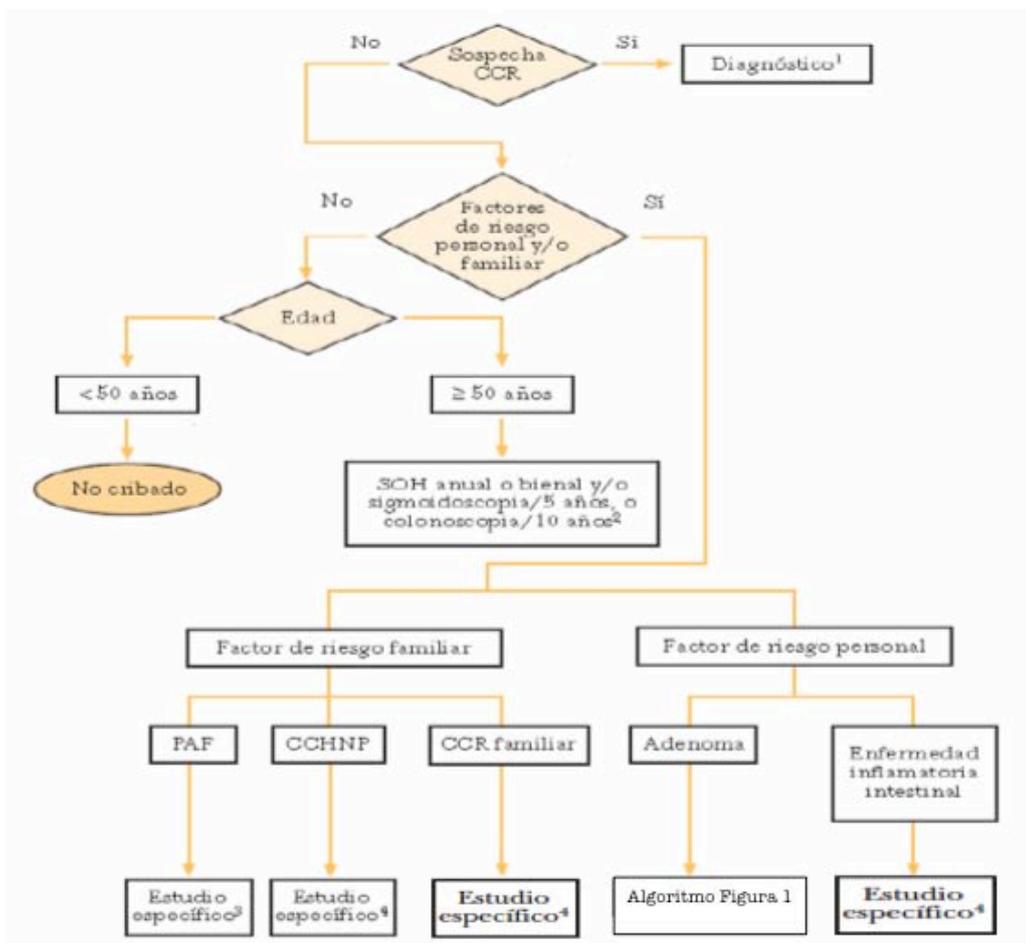


Figura 2. Algoritmo en la prevención del CCR en distintas poblaciones de riesgo; adaptado de: “Prevención en CCR. Guía de Práctica Clínica”. Asociación Española de Gastroenterología. Elsevier, Barcelona 2009.

Los pacientes con un familiar de primer grado con antecedentes de CCR antes de los 60 años, o con dos familiares de primer grado afectados independientemente de la edad tendrían que someterse a una colonoscopia de control cada 5 años. Pacientes con familiaridad de primer grado para adenomas avanzados tendrían que realizar el mismo seguimiento endoscópico. Pacientes con antecedentes personales de adenomas avanzados o CCR tendrán que realizar una colonoscopia de control a los tres años, y después cada 5 años en caso de resultado negativo.

No hay estudios que proporcionen pruebas científicas inequívocas a favor de la vigilancia endoscópica en pacientes con EII. En caso de EII extensa (sobre todo pancolitis) se recomienda un seguimiento con colonoscopias periódicas cada dos años después de 15 a

20 años de evolución de la enfermedad. La cromoendoscopia combinada con la endoscopia de magnificación favorece la detección temprana de neoplasias intraepiteliales y displasia al permitir la toma dirigida de biopsias. La administración de ácido ursodesoxicólico se asocia con una disminución de la incidencia de CCR en los pacientes con EII y colangitis esclerosante primaria asociada. La administración de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalacina) se asocia con una disminución de incidencia de CCR y de la variable conjunta CCR y displasia.

Los pacientes que pertenecen a familias de riesgo genético elevado (PAF, CCHNP) están expuestas a una enfermedad que se trasmite de manera autosómica dominante con fuerte penetrancia. Un consejo genético tiene que ser planteado con el “paciente guía” para la búsqueda de una mutación genética después de obtener su consentimiento y secundariamente en sus familiares después de que estos estén informados por el mismo. Todos los miembros de una familia que no presenten mutación del gen implicado se pueden tranquilizar. Al contrario una proctocolectomía profiláctica se propondrá a la fin de la adolescencia en los pacientes afectados por la mutación en la PAF. En el CCHNP una colonoscopia se propone cada dos años a los miembros de las familias combinando un examen ginecológico anual en las mujeres considerando el elevado riesgo combinado de cáncer de endometrio.

- 1.4 Diagnóstico y pronóstico del CCR

1.4.1 Clínica

El CCR aparece con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima década de la vida. Solo en un pequeño porcentaje de casos, el diagnóstico se efectúa en edades inferiores a los 40 años, habitualmente en el contexto del CCR hereditario²⁵. En relación con su localización, 23 % de estas neoplasias afectan al recto, 10 % a la unión recto-sigmoidea, 25 % al sigma, 6 % al colon descendente, 13 % al colon transverso, 8 % al colon ascendente y 15 % al ciego¹⁰. El cáncer de recto es más frecuente en varones, mientras que el de colon derecho afecta más a mujeres³⁸.

Un hecho que tiene importantes implicaciones diagnósticas es que el 4 % de los pacientes afectados de CCR presentan simultáneamente una segunda neoplasia en el intestino grueso (tumor sincrónico), y que el 2% desarrollan un segundo tumor durante el seguimiento (tumor metacrónico)¹². Ambos hechos son más frecuentes en pacientes portadores de pólipos adenomatosos sincrónicos y en aquellos pertenecientes a familias con CCHNP. El tumor colorrectal más frecuente es el adenocarcinoma. Otros tipos de tumores del intestino grueso y del recto representan menos del 5% de todos los casos, e incluyen las neoplasias originadas en la unión anorrectal (carcinoma escamoso, melanoma, linfoma, tumores endocrinos y tumor gastrointestinal estromal, GIST).

El pronóstico asociado al CCR viene condicionado por el estadio tumoral, y en especial por el desarrollo de metástasis en distintos momentos de la historia natural de la enfermedad (40-50% de los pacientes)^{39, 40}. En la mayoría de casos (75-85%), el diagnóstico de las metástasis se realiza a lo largo del seguimiento, tras la resección del tumor primario (metástasis metacrónica), mientras que en el resto tiene lugar de manera simultánea (metástasis sincrónica)^{41, 42}. El hígado es el órgano afecto más frecuente, siendo la única localización en un tercio de los pacientes^{43, 44}.

El CCR puede presentarse de forma aguda o crónica. La presentación aguda puede ser en forma de obstrucción intestinal (dolor abdominal cólico, hiperperistaltismo y cierre intestinal) o perforación intestinal (síntomatología de abdomen agudo)⁴⁵. La presentación

crónica comprende unas manifestaciones muy variables y dependen de la localización del tumor. Así, las neoplasias del colon izquierdo y del recto suelen manifestarse por cambio del ritmo deposicional y / o rectorrágia, mientras que las neoplasias del colon derecho acostumbran a presentarse en forma de síndrome tóxico y/o anemia microcítica secundaria a pérdidas crónicas. De manera menos frecuente, el signo guía lo constituye una masa abdominal, un síndrome febril prolongado, una alteración del estado general o alguna manifestación clínica específica relacionada con la presencia de metástasis a distancia ⁴⁵.

1.4.2 Diagnóstico

El diagnóstico de CCR, en los casos que se presenta de manera aguda con síntomas de obstrucción o perforación intestinal, se realizará mediante laparotomía. Ante la sospecha de CCR por manifestaciones crónicas, la exploración de elección es la fibrocolonoscopia que permitirá establecer la localización del tumor, tomar biopsias para el diagnóstico histológico y descartar la presencia de tumores sincrónicos. Cuando la exploración endoscópica no logra superar la tumoración por estenosis de la zona, con el fin de descartar la existencia de lesiones sincrónicas, se realizará una TC con colonoscopia virtual o enema opaco de doble contraste ¹⁰.

Una vez establecido el diagnóstico de CCR y dado que el 25-30 % de los pacientes presentan diseminación locorregional o a distancia en el momento del diagnóstico, previamente a la indicación del tratamiento debe efectuarse el estadiaje del tumor con las siguientes exploraciones:

- Radiografía y tomografía computadorizada (TC) de tórax.
- TC con contraste. La precisión diagnóstica para la detección de metástasis hepáticas es elevada, además de determinar una eventual afectación mesentérica, ganglionar y pélvica. Por todo ello, la exploración idónea es la TC abdomino-pélvica o toraco-abdomino-pelvica.
- Resonancia magnética nuclear (RMN). La RMN pélvica permite apreciar la extensión local del CR, su relación con los esfínteres y es particularmente importante en las formas localmente avanzadas para valorar las relaciones con otras estructuras pélvicas (próstata, vagina, etc.). Permite además de valorar el margen circunferencial y la detección de adenopatías mesorrectales. La RMN hepática con secuencias de difusión es un examen fundamental y complementaria de la TC para la detección de metástasis hepáticas en preparación de una cirugía radical.
- Ultrasonografía endoscópica (USE). Esta exploración posee una elevada precisión en la valoración de la extensión local del cáncer de recto. Si se tiene en cuenta que la radioterapia preoperatoria puede dificultar el estadiaje definitiva del tumor basada

únicamente en el estudio histológico de la pieza de resección, esta exploración es imprescindible en el cáncer de recto tributario de tratamiento QRTN. En algunos casos es una exploración complementaria a la RMN pélvica.

- Punción aspirativa con aguja fina guiada por USE (PAAF-USE). Esta exploración permite confirmar la afectación neoplásica de adenopatías peritumorales y de lesiones sospechosas de recurrencia locorregional. En aquellos casos en los que no sea posible efectuar la punción de la adenopatía por motivos técnicos (interposición del tumor, difícil acceso, contraindicaciones, etc.), se considerará positiva si cumple algunos de los siguientes criterios morfológicos: tamaño superior a 1 cm, bordes lisos, forma redondeada e hipocogénica. Cada vez es utilizada en menos frecuencia.
- Otras exploraciones como la gammagrafía ósea, la cistoscopia, o la ultrasonografía ginecológica sólo deben indicarse cuando exista sospecha de metástasis en un determinando órgano a partir de los datos de la anamnesis o exploración física.
- Marcadores tumorales: Antígeno carcinoembrionario (ACE) y CA 19-9. La determinación de su concentración basal posee valor pronóstico en relación con la supervivencia y facilita la vigilancia postoperatoria de los pacientes.
- Ultrasonografía peroperatoria. A pesar de la elevada precisión diagnóstica de las exploraciones mencionadas, en un porcentaje reducido pero no despreciable (5-10 %) de casos el diagnóstico de las metástasis (hepáticas sobre todo) se establece en el propio acto quirúrgico o en los primeros meses de seguimiento postoperatorio. Por ello, algunos grupos recomiendan la realización sistemática de la ultrasonografía hepática peroperatoria, ya sea convencional o laparoscópica, en todos los pacientes con CCR.

1.4.3 Pronóstico y estrategia terapéutica

El estadio pronóstico del CCR se establecerá de acuerdo al sistema TNM de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* en su versión más reciente (séptima edición, 2010) ⁴⁶.

| | <i>Categoría T (Tumor primario)</i> |
|------------|--|
| Tx | No se puede valorar el tumor primario |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario |
| Tis | Carcinoma in situ (intraepitelial) o invasión de la lámina propia |
| T1 | Tumor que invade la submucosa |
| T2 | Tumor que invade la capa muscular |
| T3 | Tumor que invade a través de la capa muscular la subserosa o a los tejidos no peritonealizados pericólicos o perirrectales |
| T4a | Tumor que perfora el peritoneo visceral |
| T4b | Tumor que invade directamente otros órganos o estructuras |

| | <i>Categoría N (Ganglios linfáticos regionales)</i> |
|------------|---|
| Nx | No se pueden valorar los ganglios regionales |
| N0 | Sin metástasis ganglionares regionales |
| N1 | Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales |
| N1a | Metástasis en 1 ganglio linfático regional |
| N1b | Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales |
| N1c | Depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio, o tejidos adiposo pericolicos o perirrectales sin metástasis ganglionares. |
| N2 | Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales |
| N2a | Metástasis en 4 o 6 ganglios linfáticos regionales |
| N2b | Metástasis en 7 o mas ganglios linfáticos regionales |

| | <i>Categoría M (Metástasis a distancia)</i> |
|------------|---|
| M0 | No se detectan metástasis a distancia ausencia de diagnostico patológico, se usa la M clínica para el estadiaje |
| M1 | Metástasis a distancia |
| M1a | Metástasis a distancia en un único órgano (hígado, pulmón, ovario etc..) |
| M1b | Metástasis a distancia en distintos órganos o peritoneo |

| | <i>Agrupación pronóstica por estadios</i> | | | |
|-------------|---|---------------|--------------|--------------|
| 0 | Tis N0 M0 | | | |
| I | T1 N0 M0 | T2 N0 M0 | | |
| IIA | T3 N0 M0 | | | |
| IIB | T4a N0 M0 | | | |
| IIC | T4b N0 M0 | | | |
| IIIA | T1 N1 M0 | T2 N1 M0 | T1 N2a M0 | |
| IIIB | T3 N1 M0 | T4a N1 M0 | T2/T3 N2a M0 | T1/T2 N2b M0 |
| IIIC | T4a N2a M0 | T3/T4a N2b M0 | T4b N1 M0 | T4b N2 M0 |
| IVA | Cualquier T y N, M1a | | | |
| IVB | Cualquier T y N, M1b | | | |

| <i>Pronóstico de la clasificación TNM</i> | |
|---|-------------------------------|
| Estadio TNM | Supervivencia a 5 años |
| 0 / In situ | 95-100% |
| I | 80-90% |
| II | 50-75% |
| III | 25-45% |
| IV | <5% |

Las decisiones terapéuticas se tomarán en el Comité multidisciplinar de CCR, que se reunirá con carácter periódico. Este grupo de concertación entre especialistas comprende oncólogos, radioterapeutas, cirujanos colorrectales, cirujanos hepáticos, radiólogos, anatomopatólogos, gastroenterólogos y otros especialistas en casos seleccionados (oncogeriatras, psicólogos, cirujanos torácicos, personal de enfermería / coordinación para diagnóstico rápido, estoma-terapeuta etc.). Después de una discusión de cada caso de forma detallada se consideraran la extensión de la enfermedad y su pronóstico, su eventual resecabilidad quirúrgica en relación a la sintomatología, a la edad y a las comorbilidades del paciente para ofrecerle un tratamiento personalizado y adecuado en términos de radicalidad oncológica y de calidad de vida.

Una estrategia onco-quirúrgica con distintas pautas de quimioterapia neoadyuvante (y QRTN para control local en el caso del CR) como tratamiento inicial se realizara en estadios avanzados (estadio IV), con eventual rescate quirúrgico del tumor primario y de las metástasis dependiendo de la respuesta al tratamiento y de la extensión inicial. Al contrario un enfoque quirúrgico de entrada será planteado en los estadios iniciales de la enfermedad (estadios I y II) e intermedios (estadio III). Un eventual tratamiento quimioterápico adyuvante se basa en el análisis de la pieza quirúrgica con relativo diagnóstico de extensión locorregional, principal elemento pronóstico en estos pacientes, en cuanto capaz de predecir la probabilidad de metástasis metacrónicas a distancia y la supervivencia a largo plazo. Además un tratamiento médico oncológico postoperatorio de basa sobre el estado general del paciente, sus comorbilidades y la edad. La decisión fundamental de basada en el concepto de riesgo-beneficio hace que la aceptación del protocolo sea en función de la decisión personal de cada paciente.

1.5 Tratamiento quirúrgico del cáncer de colon

La cirugía del CC no se ha modificado desde el punto de vista anatómico en las últimas décadas y sigue siendo la base de la terapéutica de esta enfermedad. Se han demostrado pronósticos el estadio anatomopatológico ⁴⁶, así como la variable cirujano, cuya especialización determina los resultados de la resección primaria, y éstos, el pronóstico del paciente. Cuando la intervención tiene carácter curativo, el margen distal debe ser al menos de 5 cm, y el proximal depende de la resección vasculo-linfática, que determinará la extensión de la colectomía. Si el tumor se encuentra adherido a otras vísceras (T4), se practicará la resección en bloque. El tratamiento laparoscópico del CC ha sido inicialmente motivo de controversia, debido no tanto a la obtención de las clásicas ventajas de este abordaje, que se han ido consolidando ^{47, 48}, como al riesgo de efectuar un tratamiento menos oncológicamente correcto que con la CA. Estas controversias han ido despejándose en el contexto de los resultados a largo plazo de los principales ensayos aleatorizados^{49, 50}.

Existe gran variedad de términos para describir distintos tipos de colectomía. Estos se identifican con la magnitud de la exéresis linfática que debe dictar la extensión de la resección cólica. La cirugía LPC y la CA deben seguir los mismos principios oncológicos de resección. El tratamiento quirúrgico del CC derecho es idéntico para las lesiones que asientan desde el ciego hasta la parte proximal del colon transversal y consiste en la hemicolectomía derecha, en la que, tras exponer el retroperitoneo, con la tercera porción duodenal, uréter, vasos gonadales, etc., se determinarán la resecabilidad y el estatus ganglionar macroscópico; se ligan los vasos ileocólicos y cólicos derechos en su salida de la arteria mesentérica superior (AMS), y finalmente la rama derecha de la arteria cólica media a nivel del ángulo hepático, yuxtapancreática. Debe respetarse la rama que irriga el ángulo esplénico del colon. A continuación se separa el estómago del mesocolon a través del epiplón menor, preservando los vasos gastroepiploicos. Se efectúa la sección ileal a unos 10-15 cm de la válvula ileocecal y la cólica a nivel de la mitad del mesocolon transversal, así como el epiplón. La anastomosis puede ser grapada, bien termino-lateral, empleando una grapadora circular a través del colon transversal y cerrándolo posteriormente con una lineal, bien termino-terminal funcional, mediante el empleo de dos cargas de cortadora-grapadora de 75mm. Asimismo, la sutura puede ser manual, existiendo

diversas preferencias en lo que respecta tanto al abocamiento de los cabos como al material y la técnica de sutura empleados.

La colectomía transversa se ha abandonado en la práctica a favor de una resección extendida de colon derecho o izquierdo, que proporciona una sutura más segura. Los tumores de la parte proximal y medial del colon transverso son tratados con la hemicolectomía derecha ampliada, seccionando en su origen la arteria cólica media en vecindad del páncreas. Al depender la irrigación distal de la arteria cólica izquierda a través de la arcada marginal, hay que comprobar su viabilidad en pacientes ancianos o con sospecha de obstrucción de la arteria mesentérica inferior. Los CC de ángulo esplénico se tratan con hemicolectomía izquierda, o bien hemicolectomía derecha ampliada con anastomosis ileocólica. Ésta es la opción que probablemente preserva una mejor vascularización por lo general (dependiente de la AMS en uno de los cabos de la sutura).

Los CC de descendente y sigmoide se tratan con la hemicolectomía izquierda y sigmoidectomía respectivamente; tras la liberación de las estructuras retroperitoneales, incluyendo la ligadura en su raíz de la AMI y de la rama izquierda de la cólica media en tumores del ángulo esplénico. La resección incluye medio colon transverso y el colon descendente y sigmoide, hasta el promontorio sacro en el caso de la colectomía izquierda. Se moviliza asimismo de la fascia de Toldt, exponiendo la aorta y el origen de la AMI, así como el uréter y vasos gonadales. En el caso de la sigmoidectomía se valora la necesidad de efectuar una liberación del ángulo esplénico de colon, no imprescindible, pero que será necesaria si se sospecha que va a haber tensión en la anastomosis planeada. Se liga la arteria proximalmente a la salida de la arteria cólica izquierda y ésta proximalmente a su bifurcación en las ramas ascendente y descendente. Se liga también la vena mesentérica inferior a este nivel, y por tanto en situación bastante más alta a la de la arteria, momento en el que se comprobará de nuevo la situación del uréter izquierdo. Se secciona el mesenterio entre las ramas de la arteria cólica descendente y primera sigmoidea, la arteria marginal así como el propio intestino observando su irrigación, por los motivos antes aludidos. Se secciona asimismo el mesenterio bajo la AMI, llegando al promontorio sacro y parte alta del recto, siendo suficiente un margen distal de 5 cm. La anastomosis puede ser manual, o mecánica de preferencia con grapadora circular transanal.

1.6 Tratamiento quirúrgico del cáncer de recto

Un tercio de todos los CCR se localizan en el recto ³⁸. Se consideran tumores rectales aquellos cuyo extremo distal esté localizado a menos de 15 centímetros del anillo anal por recto-sigmoidoscopia rígida. Se subdividen en tumores de recto bajo (< 5 cm del margen anal), medio (5-10 cm de margen anal) y superior (10 - 15 cm de margen anal). El tumor de recto bajo y canal anal puede infiltrar el plano de los esfínteres anales externos.

El CR, cuando se presenta como enfermedad localizada, tiene una elevada tasa de curación (45%) con el tratamiento quirúrgico radical ^{51, 52}. El pronóstico del CR viene determinado principalmente por el grado de penetración tumoral en la pared del recto y por la afectación de los ganglios linfáticos regionales, constituyendo estos dos factores la base de las clasificaciones de estadiaje pronostico ⁴⁶. En el CR, la mayor limitación de la radicalidad quirúrgica viene determinada por la presencia de la pelvis ósea que impide en muchas ocasiones obtener amplios márgenes quirúrgicos. La recurrencia de la enfermedad, tanto a nivel local como a distancia, después de la cirugía de resección radical, ha constituido históricamente el problema más grave para estos enfermos ⁵³, siendo hoy en día en la mayoría de los pacientes la causa de muerte ⁵⁴.

En los años '80 Heald y Ryall ⁵⁵, introdujeron una nueva técnica de exéresis completa de los tejidos adiposo-linfáticos que rodean el recto (mesorrecto), llamada ETM. La adopción de la ETM combinada con la QRTN en pacientes seccionados ha reducido las tasas de recidiva locorregional por debajo del 10 % y ha mejorado la supervivencia libre de enfermedad que hoy en día se sitúa por encima del 70 % a 5 años en los estadios no metastásicos ^{51, 52, 54, 56}. En las neoplasias de localización rectal baja y media se considera obligada la realización de la ETM. El mesorrecto es un conjunto anatómico y funcional del recto. Corresponde a una estructura bien definida que alberga un territorio de drenaje linfático prioritario en las neoplasias de recto, junto con el territorio mesentérico hasta la raíz de la arteria mesentérica inferior. En los CR de tercio superior, su extirpación puede ser realizada de forma parcial (EPM), respetando la porción más distal del mesorrecto, aunque algunos autores recomiendan que esta localización proximal sea tratada, a nivel mesorrectal, con la ETM igual que en todas las neoplasias de localización rectal.

Las anastomosis colorrectales se tienen que practicar sin ningún grado de tensión, cosa que obliga en la mayoría de los casos a la liberación y al descenso del ángulo esplénico del colon ⁵⁷. La anastomosis se puede realizar de forma mecánica con grapadora circular transanal o manual. En las anastomosis colo-anales algunos autores contemplan la realización de un reservorio colónico. Un estoma de protección de las anastomosis colorrectales bajas es aconsejable, y se considera prácticamente obligado cuando esta anastomosis se realiza después de un programa de QRTN preoperatorio. La opción más recomendada es la ileostomía lateral ⁵⁸. Las técnicas quirúrgicas utilizadas en el tratamiento de CR son la RA con ETM o EPM con o sin ileostomía de protección. La AAP se realiza en caso de imposibilidad de conservación de los esfínteres (por motivos oncológicos o funcionales) ,o en algunos casos de recidiva tumoral ^{59, 60}. Aquellos pacientes que por edad o comorbilidades no se consideran aptos para anastomosis se puede realizar o bien una AAP o una colostomía terminal definitiva sin anastomosis (intervención de Hartmann) dejando el muñón rectal suturado en la pelvis. La técnicas de resección de CR por vía LPC han demostrado en un reciente estudio controlado aleatorizado su eficacia en términos de recidiva local y supervivencia con respecto a la CA ⁶¹. Según el mismo estudio los resultados en el grupo de pacientes intervenidos por LPC hubieron ventajas en términos de más temprana tolerancia a la dieta y precoz recuperación de la función tanto gastrointestinal, menor estancia hospitalaria, no obstante un tiempo operatorio superior de 52 minutos. En este ensayo la tasa de conversión a CA fue del 16 % ⁶¹. Estos resultados están acordes con distintos trabajos retrospectivos y prospectivos de los últimos años ⁶², recientemente sintetizados en un meta-análisis de la literatura ^{63, 64}.

La afectación tumoral del margen circunferencial (MC) definida como la observación de tumor a ≤ 1 mm del margen de resección, ha demostrado ser un importante factor pronóstico que se traduce en tasas más elevadas de recurrencia local y menor supervivencia, aun después de la “ revolución “ de la ETM ^{52, 55}. Hay diversos estudios sobre el impacto del cirujano en los resultados de la cirugía oncológica de colon y recto en términos de recidiva local y supervivencia a largo plazo. Diferentes autores demuestran que tanto los cirujanos como los equipos quirúrgicos o centros con un volumen alto de casos de CR operados se relacionan de forma significativa con una mejor supervivencia a 5 años y una menor incidencia de recidiva local ³⁸.

El tratamiento complementario locorregional en los pacientes con CR se basa en la QRTN, ya sea administrada antes o después de la resección quirúrgica. Varios estudios

aleatorizados de grupos cooperativos demostraron el beneficio de la radioterapia-quimioterapia adyuvante en el CR localmente avanzado, estadios II y III. Diversos estudios aleatorizados han demostrado un mejor control local de la enfermedad con radioterapia preoperatoria seguido de cirugía frente a cirugía sola, sin que se asocie a un incremento significativo de la supervivencia ^{65, 66}. La QRTN es bien tolerada y no implica un incremento significativo del riesgo de morbilidad post-quirúrgica ^{65, 67}.

1.7 El rol de la laparoscopia en la cirugía del CCR

El interés por la cirugía colorrectal LPC deriva de los resultados observados con otras formas de cirugía abdominal mini-invasiva. La factibilidad técnica de la LPC para el tratamiento del CCR se describió por primera vez en la década de 1990^{68,69}. Sin embargo, la cirugía endoscópica para el CCR fue inicialmente cargada de incertidumbre. Una de las razones fue la naturaleza técnicamente demandante de la cirugía a causa de los múltiples pasos necesarios para conseguir la radicalidad oncológica. La adopción de la técnica fue lenta debido a la falta de experiencia e instrumentación limitada.

El entusiasmo inicial para el la cirugía del CCR fue amortiguado por los reportes de un aumento de las tasas de complicaciones e inciertos resultados oncológicos. Una revisión sistemática de los estudios iniciales en 2001 reportó un incremento relativo del riesgo de complicaciones del 8-59% en las resecciones LPC⁷⁰. A todo ello se asoció el sospecha de un aumento de la incidencia de recidiva en las heridas de los puertos⁷¹. La recidiva en la cicatriz en los ensayos aleatorizados posteriores fue < 1%, comparable a la de la cirugía abierta⁷². Los resultados iniciales negativos fueron probablemente debidos a la inexperiencia y a la curva de aprendizaje.

Numerosos estudios aleatorizados hasta la fecha han confirmado los beneficios significativos a corto plazo de la cirugía del CCR por vía LPC frente a la CA: el ensayo "*Clinical outcomes of surgical therapy*" (COST) en Norte América⁷³; el ensayo "*Conventional versus laparoscopic-assisted surgery In colorectal cancer*" (CLASICC) en el Reino Unido⁷⁴; el ensayo "*European colon cancer laparoscopic or open resection*" (COLOR) en ámbito europeo⁷⁵; el ensayo "*Australasian laparoscopic colon cancer surgical trial*" (ALCCaS)⁷⁶ en Australia y Nueva Zelanda; el Ensayo "*Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy*" (COREAN)⁷⁷ en Corea del Sur; además otros estudios randomizados unicéntricos europeos (en España e Italia) y asiáticos han confirmado el beneficio peroperatorio de la LPC^{48,78,79}. Una de las principales ventajas de la LPC es el menor tamaño de la incisión; la longitud media de la incisión reportada en la literatura varía entre 4,5 y 10,6 cm para la LPC frente a incisiones de 17,4 a 22 cm para la CA^{74,76,80,81}. Como consecuencia la necesidad de analgésicos se redujo significativamente de hasta un 30% en LPC, según una revisión sistemática de 17 ensayos aleatorizados⁸². Con la LPC ocurre una menor exposición y manipulación visceral. Esta disminución en el traumatismo operatorio

conduce a una más temprana recuperación de la motilidad gastrointestinal. Esta recuperación funcional más rápida es estadísticamente significativa, según se demostró en el meta-análisis de Tjandra *et al.* ⁸²: el grupo LPC recuperó el tránsito a los flatos el 38,8% más temprano, tuvo el primer movimiento intestinal el y empezó la dieta el 21,0% y 28,3% antes de lo que el grupo de CA, respectivamente. Dos meta-análisis mostraron una estancia hospitalaria significativamente menor para los pacientes intervenidos por LPC, con una diferencia media ponderada de 1,73 y 2,28 días, respectivamente, a favor del grupo LPC ⁸² ⁸³. Un retorno más rápido a la actividad fue también demostrado después de la cirugía LPC en el CCR. Hubo una ganancia media de 11,7 días en el tiempo de reanudación de la actividad doméstica cotidiana, en comparación con la CA ⁷⁹. Otro estudio informó que el tiempo medio para reanudar la actividad física, social y laboral era 32,1 días en el grupo LPC y 65,3 días en el grupo de CA ⁴⁸. Liang *et al.* registraron diferencias significativas de 2, 4 y 6 semanas en el retorno a la actividad parcial, la plena actividad y trabajo, respectivamente, a favor de los pacientes que se sometieron a cirugía LPC ⁸⁴.

Sin embargo la cirugía LPC para el CCR necesita de un tiempo operatorio significativamente superior en comparación con la CA, de forma acorde con la mayor complejidad del procedimiento: este resultado fue unánime en todos los principales estudios. Los datos mostraron una diferencia media de 30 a 55 min mayor para la cirugía LPC ^{73-76, 78, 81}.

La mejor visualización y disección de los tejidos en LPC puede ser traducido en una disminución de las pérdidas hemáticas. La hemorragia operatoria en cirugía LPC es significativamente menor por un volumen promedio de 103,9 ml en un combinando un análisis de datos relativos a 876 pacientes de cuatro ensayos clínicos ⁸³. Entre ellos el ensayo COLOR demostró unas pérdidas hemáticas significativamente mayores en CA: un promedio de 100 ml en el grupo LPC frente a 175 ml en el grupo abierto ⁷⁵.

La conversión de la cirugía LPC en el abordaje abierto se produce debido a la imposibilidad de completar la cirugía con seguridad quirúrgica y oncológica ⁸⁵. Aunque la tasa de conversión varía de 0 a 46% en un amplio rango de estudios no randomizados, sin embargo en los principales ensayos fue entre el 10 y 25% ^{82, 86}. La conversión parece tener un impacto negativo sobre los resultados tanto a corto como a largo plazo ⁸⁵, dado que los pacientes sufren una mayor tasa de complicaciones intraoperatorias ⁷⁴, postoperatorias ⁸⁷ y mayor estancia hospitalaria con respecto los pacientes con cirugía completamente LPC ⁸².

Los ensayos COST y CLASICC documentaron una significativa menor supervivencia global a 5 años en pacientes convertidos ^{88, 89}.

Una revisión Cochrane de 25 ensayos randomizados que comparó resecciones por CCR y lesiones benignas LPC versus CA mostró que la incidencia de complicaciones postoperatorias fue significativamente menor en el grupo LPC para morbilidad global (18.2 versus 23%; RR: 0.72, intervalo de confianza 95% 0.55–0.95; P = 0.02) y quirúrgica (74/850 versus 141/838 eventos; RR: 0.55, intervalo de confianza 95% 0.39–0.77; P = 0.005) ⁹⁰. Las infecciones de la herida fueron significativamente menores en los pacientes LPC y tasas de fugas anastomóticas fueron similares entre los dos grupos. Meta-análisis han demostrado que la reducción de la morbilidad en el CCR intervenido por vía LPC es debido a la reducción de complicaciones de la herida, así como menor íleo postoperatorio ⁹¹. La resección LPC para el CCR tiene buena evidencia de beneficios a corto plazo y una mejor morbilidad peroperatoria. Hay suficientes datos de supervivencia y recurrencia a largo plazo, que demuestran que la colectomía LPC no es oncológicamente inferior a la cirugía abierta para el CCR ^{61, 81, 89, 92}.

2. TRATAMIENTO DEL CCR EN EL ANCIANO

Se estima que el CCR pueda interesar globalmente un 5% de la población general a lo largo de su vida, de forma directamente proporcional a la esperanza de vida ¹, ¹⁰. Si consideramos el incremento de la calidad de vida en el mundo occidental y por ende de la longevidad, tenemos que reconsiderar el concepto mismo de tercera edad. De acuerdo con los datos de proyección de población del Instituto Nacional de Estadística es destacable un incremento de un 12% de las personas entre 80 y 89 años desde el año 2003 hasta la actualidad ⁹³. Además la esperanza de vida en España de una persona de 65 años es de 17 a 19 años, mientras que la de una de 85 años es de unos 6 ³.

El CCR constituye una patología y un problema sanitario importante en la población anciana en España y en el resto de los países de la Unión Europea. La edad constituye un marcador de riesgo a partir de los 50 años, incrementándose cada década entre 1,5 y 2 veces. El 92,5 % de los casos de CCR considerados de forma conjunta se producen por encima de los 50 años de edad y el 78 % se registran antes de los 80 años de edad ⁹⁴. Por lo que concierne el CR únicamente, su incidencia aumenta de forma lineal con la edad, alcanzando su máximo alrededor de los 80 años de edad con una incidencia edad/específica de 135 nuevos casos por 100.000 personas por año entre los 80 y 84 años de edad según datos epidemiológicos de un estudio holandés ¹⁸.

El tratamiento quirúrgico de esta patología constituye el principal instrumento potencialmente terapéutico en la historia natural de la enfermedad. La cirugía LPC ha tenido un gran impacto en el tratamiento quirúrgico del CCR y ofrece ventajas respecto a la cirugía convencional “abierta”: menor estancia hospitalaria y menor dolor postoperatorio, menores pérdidas hemáticas y morbilidad, mejor y más temprana tolerancia a la dieta y precoz recuperación de la función tanto gastrointestinal como respiratoria, preservación de la función inmunológica y por tanto, precoz recuperación postoperatoria global, sin presentar, diferencias con los resultados oncológicos de la cirugía convencional en términos de recurrencia locorregional y supervivencia a largo plazo ^{47, 61, 80, 95}.

El CCR se observa da predominantemente en personas que consideramos podríamos considerar de “edad avanzada”, sin embargo, el incremento de la calidad de vida y de la longevidad de la población, nos obliga a revisar esta definición. Conjuntamente en este último grupo de personas suelen asociarse comorbilidades que tendrán una influencia decisiva en su recuperación postoperatoria. La mortalidad se duplica en los pacientes mayores de 85 años, así como una morbilidad peroperatoria superior, si se comparan con los pacientes entre los 75 y 85 años ^{96, 97}. Existen discrepancias en la comunidad médica en relación a la toma decisiones del tratamiento más adecuado en los pacientes de edad avanzada con cáncer. De hecho, hay estudios publicados en los que se adapta el tratamiento quirúrgico oncológico en función de la edad en patologías de elevada incidencia en la población, como por ejemplo en el caso del cáncer de mama ^{98, 99}. En el caso específico del CCR estas decisiones están basadas en que este grupo de personas tienen menos tolerancia al tratamiento oncológico adyuvante (o neoadyuvante en el caso de CR) ya que sus comorbilidades y su reducida reserva funcional determinan, en muchas ocasiones con más peso que el propio cáncer que padecen, su esperanza de vida ¹⁰⁰⁻¹⁰².

La cirugía LPC colorrectal en personas de la tercera edad no se ha considerado hasta la actualidad una contraindicación, ya que parece tener una menor morbimortalidad y una mas corta hospitalización que la CA ¹⁰³⁻¹⁰⁵. Sin embargo, los estudios publicados no son definitivos por lo que este aspecto sigue estando en controversia ^{47, 102, 106-110}. Con el aumento de la calidad de vida, se ha producido un notable aumento de la población de edad avanzada, que requiere, por su comorbilidad y limitaciones físicas, una atención médica más frecuente y en muchas ocasiones multidisciplinar. La cirugía colorrectal se ha visto directamente afectada por este problema puesto que el CCR es más frecuente en este segmento de población. No obstante de que el CCR sea una patología del adulto-anciano, la tercera edad es un grupo poco representado en los estudios controlados sobre CCR y tratamiento quirúrgico por LPC^{111, 112}. La cirugía LPC ha supuesto una indudable mejora en los estándares de calidad hospitalaria reduciendo la hospitalización, el dolor postoperatorio así como el tamaño y número de laparotomías en el tratamiento del CCR ^{48, 113}. Algunos autores concluyen que incluso la cirugía LPC ofrece mayores índices de supervivencia que los pacientes intervenidos por vía convencional ^{76, 90}.

La mayoría de los pacientes octogenarios y en mayor proporción ultra-octogenarios, tienen patologías asociadas graves y limitaciones físicas, que los convierte en un grupo de población donde no siempre es posible ofrecer el mismo tipo de tratamiento

que a uno de menor edad con igual diagnóstico. Las indicaciones quirúrgicas y de tratamiento QRT deben ser más personalizadas que en el resto de la población ya que los cuidados que requieren son especiales, debido a la disminución de las reservas funcionales (cardiovasculares y respiratorias) y al incremento de la morbilidad general ^{66, 114}, siempre teniendo en cuenta que si superan el postoperatorio, el pronóstico de supervivencia a largo plazo por el CCR podría no ser el mismo que en los pacientes de menor edad ^{115, 116}. Asimismo, este grupo de pacientes, tienen unos índices de hospitalización de entre 13 y 19 días, muy superiores que si se comparan con los de menor edad, debido a expensas sobre todo de sus comorbilidades y una recuperación mas dificultosa ^{96, 116-118}.

Desde los primeros años 2000 se han publicado algunas series de pacientes en los que se observan ciertas ventajas de la LPC en pacientes con edad avanzada, sin embargo hay todavía algunos puntos de controversia. Algunos autores demuestran su beneficio y utilidad a partir de los 70 años, tanto en referencia a la morbimortalidad como a la estancia hospitalaria ^{104, 111, 119-121}. Resultados similares obtienen otros autores en pacientes octogenarios si se comparan con pacientes de menor edad. ¹²²⁻¹²⁴. Los programas de rehabilitación postoperatoria multimodal (“*fast-track*”) parecen mostrar ciertos beneficios en pacientes de este segmento de edad ¹²⁵. Del mismo modo, parece ser que el incremento de mortalidad postoperatoria a 90 días de hasta el 12 % observada en los pacientes de más de 80 años podría estar relacionada con el incremento de las complicaciones cardiovasculares y respiratorias más que con las propias complicaciones quirúrgicas ^{97, 103}.

Los datos en la literatura sobre paciente ancianos intervenidos de CCR son escasos y fragmentarios. Los estudios a menudo analizan datos y traen conclusiones sobre pacientes intervenidos por CC y CR de forma conjunta, sin estratificar de forma inequívoca según la técnica quirúrgica utilizada en cada subgrupo ^{109, 110, 122, 126}. En particular los trabajos que incluyen pacientes intervenidos por CR no siempre tienen en cuenta que en los subgrupos a los que se realiza una AAP, la morbilidad, incluso con abordaje LPC, es superior a los que se le practica una RA ⁶⁰. Los trabajos específicos dirigidos sobre el tratamiento quirúrgico del CC o del CR en el anciano presentan en su mayoría un tamaño de población estudiada muy limitado ^{111, 121, 127-129}. Además la denominación misma de “paciente anciano“ (“*elderly patient*”) es altamente heterogénea y genera confusión en la interpretación de la literatura dado que los pacientes son definidos como ancianos por encima de los 65 años, 70 años y 75 años de edad en la mayoría de los estudios ^{19, 104, 130}. Solo muy pocos estudios han focalizados su atención en los pacientes mayores de 80 años

con CCR, estratificando los pacientes por técnica quirúrgica con un adecuado tamaño de la población estudiada sobre un periodo de tiempo suficiente ¹²⁴.

Esta tesis tiene en cuenta resultados y controversias en la literatura para analizar una población anciana afecta de CCR en sus distintas presentaciones y opciones de tratamiento quirúrgico en una cohorte de gran tamaño que cubre un periodo de 10 años en un centro europeo de alto volumen, con el objetivo de representar la realidad clínica cotidiana para esta patología.

Este estudio se justifica por la necesidad de analizar si es posible encontrar algún grupo de pacientes en el que los resultados de la cirugía puedan verse influenciados por la edad, según se realice por vía laparoscópica o convencional. De poderse identificar estos subgrupos de pacientes, la indicación de la vía laparoscópica o convencional para el tratamiento quirúrgico electivo del CCR se podría realizar de forma más selectiva y adecuada, alcanzando en lo posible, unos mejores resultados

HIPOTESIS

El tratamiento quirúrgico del CCR en el anciano se acompaña de una mortalidad peroperatoria de hasta el 10-12 % y una morbilidad global entre 30 y 50%. Estas tasas de complicaciones son muy variables en función del tipo de tumor y de la técnica quirúrgica utilizada. Por otra parte, los pacientes intervenidos por abordaje laparoscópico muestran globalmente una recuperación más temprana, menor índice de morbilidad y de mortalidad cuando son comparados con los pacientes intervenidos por vía convencional.

Todavía no está claro si estas diferencias se observan en todos los pacientes independientemente de la edad. Nuestra hipótesis es que podría identificarse un grupo de pacientes ancianos (ultraoctogenarios) con CCR en los cuales los resultados del abordaje laparoscópico no fueran los esperables y en los que la indicación del abordaje podría ser cuestionado.

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Identificar si existe un grupo de pacientes intervenidos de cirugía electiva por CCR, en el cual la indicación de abordaje laparoscópico podría cuestionarse en función de la edad.

Objetivos Específicos

En el tratamiento quirúrgico electivo del cáncer de colon

1.- Determinar si la vía de abordaje quirúrgica condiciona diferencias respecto a diversos parámetros de morbilidad y mortalidad al estratificar a los pacientes en diferentes grupos de edad: adultos (<75 años), adultos ancianos (75-84 años) y ultra-octogenarios (>85 años).

2.- Establecer si la edad podría ser una variable decisiva en la elección de la vía de abordaje y determinar si existe un subgrupo de pacientes en el cual se podría cuestionar la cirugía laparoscópica.

En el tratamiento quirúrgico electivo del cáncer de recto

3.- Determinar si la vía de abordaje condiciona diferencias respecto a diversos parámetros de morbilidad y mortalidad al estratificar a los pacientes en dos grupos de edad: adultos y ancianos (< 80 años) y ultra-octogenarios (> 80 años).

4.- Establecer si la edad podría ser una variable decisiva en la elección de la vía de abordaje y determinar si existe un subgrupo de pacientes en el cual se podría cuestionar la cirugía laparoscópica.

COPIA DE LAS PUBLICACIONES

Esta tesis está formada por un compendio de dos publicaciones originales.

Se han analizado de forma separada en dos estudios los pacientes intervenidos por CC y los pacientes intervenidos por CR, con el objetivo común de analizar problema del impacto de la cirugía LPC en el anciano.

ARTICULO I :

Vallribera F, **Landi F**, Espín E, Sanchez JL, Jimenez LM, Martí M, Salgado L, Armengol M.

Laparoscopy-assisted Versus Open Colectomy for Treatment of Colon Cancer in the Elderly: Morbidity and Mortality Outcomes in 545 Patients

Surgical Endoscopy 2014 Dec; 28 (12): 3373-3378.

ARTICULO II :

Landi F, Vallribera F, Rivera JP, Bertoli P, Armengol M, Espín E.

Laparoscopic Versus Open Rectal Cancer Surgery in Ultraoctogenarians: a Comparative Analysis of Morbidity and Mortality with Younger Patients

Colorectal Disease, 2015 Jul (In press).

Laparoscopy-assisted versus open colectomy for treatment of colon cancer in the elderly: morbidity and mortality outcomes in 545 patients

Francesc Vallribera Valls · Filippo Landi · Eloy Espín Basany ·
José Luis Sánchez García · Luis Miguel Jiménez Gómez ·
Marc Martí Gallostra · Luis Salgado Cruz · Manuel Armengol Carrasco

Received: 22 January 2014 / Accepted: 9 May 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

Abstract

Background Advanced age is a risk factor of major abdominal surgery due to diminished functional reserve and increased comorbidity. Laparoscopy-assisted colectomy is a well-established procedure in colon cancer surgery. The aim of this study was to compare early outcome of elective laparoscopy surgery and open colectomy in colon cancer patients according to age.

Methods A total of 545 patients with colonic adenocarcinoma underwent elective surgery between 2005 and 2009. There were 277 patients in the laparoscopic group and 268 in the open. Patient characteristics in both groups were homogeneous and further stratified into three subgroups by age: <75, between 75–84, and ≥ 85 years. Main outcome measures were early morbidity, mortality, and hospital stay.

Results Open surgery group showed a higher overall morbidity rate (37.3 vs. 21.6 %, $P = 0.001$), medical

complications (16.4 vs. 10.5 %, $P = 0.033$), surgical complications (23.5 vs. 15.5 %, $P = 0.034$), and mortality (6.7 vs. 3.2 %, $P = 0.034$). The overall morbidity rate difference between open and laparoscopy approach disappeared in the oldest group (≥ 85 years old). Surgical site infections rate was inferior for patients <75 years old in laparoscopy group compared with open. Mortality was also significantly inferior in laparoscopy group in younger patients (<75 years, 0 vs. 3 %, $P = 0.038$). Mean hospital stay was shorter for patients in <75 and 75–84 groups with laparoscopic approach (7.8 vs. 11.4 days and 10 vs. 14.3, respectively, $P = 0.001$) as compared with those who underwent open surgery, but these differences disappeared in patients aged ≥ 85 years.

Conclusion Laparoscopy-assisted colectomy in patients underwent elective surgical resections for colon cancer showed advantages in rate of early complications in patients younger than 85 years of age and was found to be as safe and well tolerated as open surgery in patients over 85 years of age.

The paper was presented in part as oral communication at the annual meeting of the AECOP (XV Reunión Nacional de la Fundación de la Asociación Española de Coloproctología), Zaragoza, Spain, May 2011.

F. Vallribera Valls · F. Landi (✉) · E. Espín Basany ·
J. L. Sánchez García · L. M. Jiménez Gómez ·
M. Martí Gallostra · L. Salgado Cruz · M. Armengol Carrasco
Unit of Colorectal Surgery, General and Digestive Surgery
Department, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Passeig Vall
d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain
e-mail: pippo.landi@gmail.com

F. Vallribera Valls
e-mail: 20412fvv@comb.cat

F. Vallribera Valls · F. Landi · E. Espín Basany ·
J. L. Sánchez García · M. Armengol Carrasco
Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Keywords Elderly patients · Colon cancer ·
Laparoscopy-assisted versus open colectomy · Morbidity
and mortality

Colorectal cancer is the second leading cause of cancer-related death in men and women in developed countries. The risk of colorectal cancer is the highest around age of 70, and 75 % of colon tumors are found in patients aged 65 years or older [1]. With the increase of age in the general population in developed countries the next future decades, the number of elderly patients who present with this disease will increase [2]. Unfortunately, most elderly patients who develop colonic cancer also have other comorbidities such as cardiovascular and pulmonary diseases, which increase the operative risk and

the risk of postoperative morbidity and mortality [3]. Other factors that contribute to poor outcome of surgery in the elderly are delayed presentation and more advanced disease [4]. However, despite a growing body of data supporting that treatment outcome in older patients with colorectal cancer can be similar to that of their younger counterparts, further work is still needed to establish optimal strategies to care for this special population [5–7].

The use of a laparoscopic approach for colorectal malignancy treatment has become common and more widely available. It has been shown that laparoscopic-assisted colectomy lowers surgical trauma, decreases perioperative complications, and leads to more rapid return to normal activity [8, 9]. Evidence is growing that this approach is not only safe and feasible, but also long-term results, in terms of tumor recurrence and cancer-related surgical, are at least as good as those after open surgery as long as established oncologic principles are respected [10–15].

However, comparative data of laparoscopy-assisted versus open colectomy for elective surgery in elderly patients with non-metastatic colon cancer are still limited. Therefore, the objective of this study was to assess the influence of the surgical approach, i.e., laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy, on morbidity and mortality according to age, especially in patients older than 85 years.

Patients and methods

We conducted a retrospective review of all consecutive patients undergoing elective surgery for primary colon cancer at our institution between January 2005 and May 2009. Inclusion criteria were histologic confirmation of adenocarcinoma and tumor location 15 cm above the anal verge. Exclusion criteria were as follows: previous colonic surgery, evidence of tumor recurrence, metastatic disease (stage IV), multivisceral resection, total colectomy, ASA 4, and synchronous cancer.

The Ethics Committee of the hospital approved for retrospective review of medical records.

Preoperative evaluation included physical examination, colonoscopy and/or virtual colonoscopy, abdominal computed tomography, chest X-ray, and laboratory data including complete blood cell count, biochemical profile, and tumor markers (carcinoembryonic antigen CEA and cancer antigen 19.9). Between January 2005 and December 2007, patients were preoperatively prepared with antegrade intestinal cleansing (polyethylene glycol), and from January 1, 2008, this was substituted with preoperative cleansing enemas. All patients received antibiotic prophylaxis according to guidelines of the Infection Control Committee of the hospital.

The laparoscopic surgery program at our center began in 2005 and had a gradual introduction to the end of 2007.

During this period, patients underwent laparoscopy-assisted colectomy or open colectomy according to the preferences of the surgeon in charge. From 2008 and after completing the training of the surgical team in laparoscopic procedures, a unified approach for laparoscopy-assisted colonic resection was developed.

Patients included in the study were divided into two groups according to the operative procedure: laparoscopy-assisted colectomy and open colectomy. Patients in both groups were further stratified by age (<75, 75–84, ≥85 years old). The following variables were recorded to assess homogeneity of the study groups: sex, POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity) score [16], American Society of Anesthesiologists Physical Status classification (ASA), postoperative stage according to the classification of the American Joint Committee on Cancer and International Union against Cancer stage classification [17], tumor location including the sigmoid colon, descending colon, splenic flexure, and on the right side (cecum, ascending colon, and hepatic flexure), and surgical procedure, such as sigmoidectomy, left colectomy, and right and extended right colectomy.

Morbidity and mortality variables included wound local complications (hematoma/seroma formation, abdominal evisceration); general complications (cardiovascular, nephrourological, respiratory, vascular, digestive); and surgical complications (suture dehiscence defined as any clinical and/or radiologic evidence of contrast leak and/or perianastomotic air, surgical site infection, hemoperitoneum, postoperative paralytic ileus, and reoperation (within 30 days after surgery)). The length of hospital stay was calculated as the difference between date of discharge from the hospital and date of operation. Patients that initially were classified in laparoscopic group and then required conversion to open surgery were analyzed as part of the initial study group.

Data were assessed according to the intention-to-treat principle. Categorical variables are expressed as frequencies and percentages and continuous variables as mean value. Differences in the study variables between laparoscopic and open surgery groups were assessed with the Chi square (χ^2) test and the Yate's correction when necessary for categorical data, and the Student's *T* test and the Mann–Whitney's *U* test for quantitative data. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

A total of 662 patients with histologically proven adenocarcinoma of the colon received surgical treatment at our institution between January 2005 and May 2009.

Table 1 Characteristics of the study population according to surgical approach and age

| | <75 years of age (<i>n</i> = 278) | | | Between 75 and 84 years of age (<i>n</i> = 177) | | | ≥85 years of age (<i>n</i> = 90) | | |
|---------------------------------|------------------------------------|--------------|----------------|--|--------------|----------------|-----------------------------------|--------------|----------------|
| | Laparoscopy | Open surgery | <i>P</i> value | Laparoscopy | Open surgery | <i>P</i> value | Laparoscopy | Open surgery | <i>P</i> value |
| No. of patients | 143 | 135 | | 89 | 88 | | 45 | 45 | |
| Female patients | 57 (39.9) | 47 (34.8) | 0.385 | 32 (35.9) | 32 (36.4) | 0.601 | 14 (31.1) | 13 (28.8) | 0.368 |
| POSSUM ^a score, mean | 16.3 | 17.9 | 0.378 | 19.8 | 21.1 | 0.078 | 20.6 | 21.0 | 0.373 |
| ASA ^b status | | | | | | | | | |
| I | 24 (16.8) | 17 (12.6) | 0.584 | 6 (6.8) | 5 (5.7) | 0.214 | 0 | 1 (2.2) | 0.538 |
| II | 85 (59.4) | 82 (60.7) | | 29 (32.6) | 40 (45.5) | | 24 (53.3) | 25 (55.6) | |
| III | 34 (23.8) | 36 (26.7) | | 54 (60.6) | 43 (48.8) | | 21 (46.7) | 19 (42.2) | |
| Tumor staging | | | | | | | | | |
| 0 | 5 (3.4) | 7 (5.2) | 0.918 | 6 (6.7) | 4 (4.5) | 0.597 | 4 (8.9) | 2 (4.5) | 0.529 |
| I | 20 (14) | 18 (13.3) | | 15 (16.8) | 19 (21.6) | | 6 (13.3) | 4 (8.9) | |
| IIA | 46 (32.2) | 39 (28.9) | | 31 (34.9) | 26 (29.6) | | 13 (28.9) | 26 (57.6) | |
| IIB | 21 (14.7) | 17 (12.6) | | 9 (10.1) | 12 (13.6) | | 8 (17.8) | 3 (6.7) | |
| IIIA | 18 (12.6) | 23 (17) | | 12 (13.5) | 11 (12.5) | | 2 (4.5) | 2 (4.5) | |
| IIIB | 19 (13.3) | 19 (14.1) | | 9 (10.1) | 11 (12.5) | | 6 (13.3) | 6 (13.3) | |
| IIIC | 14 (9.8) | 12 (8.9) | | 7 (7.9) | 5 (5.7) | | 6 (13.3) | 2 (4.5) | |

Percentages in parenthesis

^a Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity

^b American Society of Anesthesiologists

However, 117 (17.7 %) were excluded owing to: distant metastasis in 47 patients, synchronous cancer in 22, tumor recurrence in 21, total colectomy in 15, and multivisceral resection in 12. Therefore, 545 patients took part in the study, 277 in the laparoscopic surgery group and 268 in the open surgery group. Patients in both groups were further stratified according to age as shown in Table 1. Overall, there were 278 (51 %) patients under 75 years of age, 177 (32.5 %) aged between 75 and 84 years, and 90 (16.5 %) were 85 years or older. Also, female patients accounted for 35.8 % of the patients. There were no statistically significant differences in the distribution of female patients according to age neither in the laparoscopic surgery group ($P = 0.516$) nor in the open surgery group ($P = 0.368$). Moreover, patients in both study groups were homogeneously distributed in relation to preoperative POSSUM score, ASA status, tumor stage, tumor localization, and type of operation (Tables 1, 2). In 255 cases (46.8 %), the tumor was found in the right colon and in 207 (38 %) in the sigmoid colon. Differences in the tumor site between patients undergoing laparoscopic surgery or open surgery were not found ($P = 0.935$) (Table 2). In relation to the type of surgical procedure, right colectomy and sigmoidectomy were the most common both in the laparoscopic and open surgery groups ($P = 0.745$) (Table 2). Conversion to open surgery rate was globally 6.1 % (17 patients), homogeneously distributed in subgroups by age: <75 years old, six

Table 2 Tumor location and surgical procedure according to the surgical approach

| | Laparoscopic surgery (<i>n</i> = 277) | Open surgery (<i>n</i> = 268) | <i>P</i> value |
|--------------------------|--|--------------------------------|----------------|
| Tumor location | | | |
| Sigmoid colon | 103 (37.2) | 104 (38.8) | 0.935 |
| Descending colon | 31 (11.2) | 23 (8.6) | |
| Splenic flexure | 4 (1.4) | 4 (1.5) | |
| Transverse colon | 13 (4.7) | 8 (3) | |
| Right colon | 126 (45.5) | 129 (48.1) | |
| Surgical procedure | | | |
| Sigmoidectomy | 103 (37.2) | 106 (39.6) | 0.745 |
| Left colectomy | 36 (12.9) | 27 (10) | |
| Right extended colectomy | 9 (3.3) | 6 (2.3) | |
| Right colectomy | 129 (46.6) | 129 (48.1) | |

Percentages in parenthesis

patients (4.2 %); 75–84 years old, six patients (6.7 %); ≥85 years old, five patients (11.1 %). The differences were not statistically significant.

The overall morbidity and mortality rates in the laparoscopy and open surgery groups are shown in Table 3. The open surgery group showed significantly higher percentages of overall morbidity (37.3 vs. 21.6 %, $P = 0.001$), medical complications (16.4 vs. 10.5 %, $P = 0.033$), and surgical complications (23.5 vs. 15.5 %, $P = 0.034$). The mortality

Table 3 Postoperative overall morbidity and mortality according to the surgical approach

| | Laparoscopic surgery (n = 277) | Open surgery (n = 268) | <i>P</i> value |
|------------------------|-----------------------------------|---------------------------|----------------|
| All complications | 60 (21.6) | 100 (37.3) | <i>0.001</i> |
| Medical complications | 29 (10.5) | 44 (16.4) | <i>0.033</i> |
| Wound complications | 13 (4.7) | 13 (4.8) | 0.924 |
| Surgical complications | 43 (15.5) | 63 (23.5) | <i>0.034</i> |
| Mortality | 9 (3.2) | 18 (6.7) | <i>0.034</i> |

Percentages in parenthesis

Italicized values identifies a statistical significant difference between compared groups

rate was 6.7 % in the open surgery group and 3.2 % in the laparoscopy group ($P = 0.034$).

As shown in Table 4, patients underwent laparoscopy-assisted colectomy showed a significantly lower rate of overall morbidity as compared with open surgery, although this difference disappeared in the oldest group (≥ 85 years old). Medical complications, including cardiac, digestive, hematological, neurological, urinary, vascular, and respiratory events, were more common among patients in the open surgery group than in those undergoing laparoscopy-assisted

procedures for the 75–84 years stratum (23.9 vs. 13.5 %) although did not reach statistical significance ($P = 0.076$). However, respiratory events were significantly less frequent in the laparoscopy group than in the open surgery group both in the <75 years (0.7 vs. 5.2 %, $P = 0.021$) and 75–84 years (4.3 vs. 12.7 %, $P = 0.031$) strata. The rate of local complications, among which hematoma of the surgical wound was the most frequent, was similar in the two study groups and across all age groups.

The distribution of surgical complications was also similar (Table 4). Ileus was the most frequent surgical-related complication especially in patients older than 85 years. Suture dehiscence was the most frequent cause of reoperation in 24 patients, ten in the laparoscopy group and 14 in the open surgery group. Hemoperitoneum was the second cause of reoperation, with two patients in each group. On the other hand, surgical site infection (wound infection) was significantly more frequent in the open surgery group than in the laparoscopy group only in youngest patients (<75 years old group, Table 4). The mortality rate adjusted by age was also significantly lower in patients <75 years old laparoscopy subgroup compared with open, without differences in 75–84 and ≥ 85 years old subgroups.

Table 4 Differences in morbidity, mortality, and length of hospital stay according to surgical approach and age

| Data | <75 years of age (n = 278) | | | Between 75 and 84 years of age (n = 177) | | | ≥ 85 years of age (n = 90) | | |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------|----------------|---|--------------|----------------|---------------------------------|--------------|----------------|
| | Laparoscopy | Open surgery | <i>P</i> value | Laparoscopy | Open surgery | <i>P</i> value | Laparoscopy | Open surgery | <i>P</i> value |
| No. of patients | 143 | 135 | | 89 | 88 | | 45 | 45 | |
| All complications ^a | 18.2 | 36 | <i>0.001</i> | 30.4 | 46.2 | <i>0.029</i> | 35.6 | 35.6 | 1 |
| Medical | 10 (7) | 15 (11.1) | 0.230 | 12 (13.5) | 21 (23.9) | 0.076 | 7 (15.6) | 8 (17.7) | 0.581 |
| Wound complications | 6 (4.2) | 3 (2.2) | 0.353 | 5 (5.6) | 8 (9.1) | 0.376 | 2 (4.4) | 2 (4.4) | 1 |
| Hematoma | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 0.342 | 2 (2.2) | 2 (2.3) | 0.991 | 0 | 0 | – |
| Seroma | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 0.596 | 2 (2.2) | 4 (4.5) | 0.398 | 1 (2.2) | 2 (4.4) | 0.557 |
| Evisceration | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0.967 | 1 (1.1) | 2 (2.3) | 0.554 | 1 (2.2) | 0 | 0.153 |
| Surgical complications | 18 (12.6) | 27 (20) | 0.094 | 17 (19.1) | 24 (27.3) | 0.198 | 8 (17.8) | 12 (26.7) | 0.310 |
| Hemorrhage | 5 (3.5) | 1 (0.7) | 0.114 | 3 (3.4) | 5 (5.7) | 0.711 | 0 | 2 (4.4) | 0.134 |
| Paralytic ileus | 3 (2.1) | 8 (6) | 0.110 | 2 (2.2) | 6 (6.8) | 0.431 | 3 (6.6) | 7 (15.5) | 0.115 |
| Suture dehiscence | 5 (3.5) | 7 (5.1) | 0.227 | 4 (4.5) | 7 (8) | 0.498 | 3 (6.6) | 2 (4.4) | 1 |
| Reoperation | 5 (3.5) | 11 (8.1) | 0.096 | 8 (9) | 6 (6.8) | 0.593 | 2 (4.4) | 1 (2.2) | 0.238 |
| Surgical site infection | 12 (8.4) | 25 (18.5) | <i>0.013</i> | 11 (12.4) | 18 (20.5) | 0.146 | 7 (15.5) | 3 (6.7) | 0.180 |
| Superficial | 3 (2.1) | 12 (8.9) | <i>0.031</i> | 3 (3.4) | 9 (10.2) | 0.175 | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 1 |
| Deep organ-space | 9 (6.3) | 13 (9.6) | 0.225 | 8 (9) | 9 (10.2) | 0.981 | 6 (13.3) | 2 (4.4) | 0.798 |
| Mortality | 0 | 4 (3) | <i>0.038</i> | 6 (6.7) | 9 (10.2) | 0.405 | 3 (6.7) | 5 (11.1) | 0.459 |
| Length of hospital stay ^b | 7.8 | 11.4 | <i>0.001</i> | 10 | 14.3 | <i>0.001</i> | 11.4 | 15.4 | 0.077 |

Percentages in parenthesis

Italicized values identifies a statistical significant difference between compared groups

^a Expressed in percentages

^b In days, mean value

Finally, the mean length of hospital stay was significantly shorter for patients in the <75 and 75–84 laparoscopy group (7.8 vs. 11.4 days and 10 vs. 14.3 respectively, $P = 0.001$) as compared with those underwent open surgery, but these differences disappeared in patients aged 85 years or older (Table 4).

Discussion

The burden of colorectal cancer morbidity and mortality falls largely on the elderly, who account for more than 70 % of colorectal cancer patients. Surgical outcomes are determined by complex interactions among a variety of factors including patient characteristics, diagnosis, and type of procedure. Surgical risk increases with age, primarily from frequent comorbidities and loss of cardiac and pulmonary reserve. Complications are also tolerated poorly by the elderly, emphasizing the importance of their prediction and prevention. Surgical risk in this population is significant, but with careful individualized preoperative assessment and perioperative management, acceptable morbidity and mortality are possible. Laparoscopic colectomy is now widely applied to treat cases of colorectal cancer supported by the evidence of equivalency of cancer-free and overall survival for open and laparoscopic resections [10, 13, 14, 18–21]. Furthermore, expanding the role of laparoscopy in the treatment of older patients with colon cancer should decrease the rate of postoperative complications [22]. Also, not only surgery should not be denied to elderly patients with colorectal cancer, but also enhanced recovery programs are feasible for colorectal surgery patients ≥ 80 years of age with similar compliance as the younger age group [23].

Data of the present study, which are consistent with previous studies [1, 2, 24], show that laparoscopy-assisted colectomy offers better results in terms of morbidity and length of hospital stay in patients younger than 85 years old. If preoperative assessment of comorbid conditions and perioperative care is ensured, laparoscopic procedures have been shown to be safe options in the elderly. Advanced age is no contraindication for laparoscopic colorectal surgery [25]. However, in the oldest old group (≥ 85 years), which accounted for 16.5 % of the study population, the use of the laparoscopic approach for elective colonic resection has not been associated with a decrease in morbidity or longer hospital stay compared with patients in the open surgery group.

The present retrospective, single-center study was conducted to compare the results obtained in the early postoperative period between elective colonic resection performed through the laparoscopy approach and the conventional open laparotomy, as well as to determine whether differences in early outcome may be expected according to

ages of the patients and the type of surgical procedure. Patients included in the laparoscopy and open surgery groups were homogeneous in relation to total number of patients, male/female ratio, POSSUM score, ASA status, postoperative tumor stage, tumor location, and type of colonic resection. We found that the overall rate of morbidity, as well as medical complications and surgery-related complications were significantly more frequent among patients in the open surgery group, except for local complications which were similar in both study groups (Table 3). The mortality rate was also significantly higher in the open surgery group as compared with the laparoscopy group. As expected, length of stay in the hospital was more prolonged in the open surgery group. In general, the higher rate of complications among patients in the open surgery group occurred in patients younger than 85 years.

Conclusion

To the best of our knowledge, this is the first study comparing laparoscopic with open resection for colon cancer in elderly patients stratified by different groups of age. We report clinical information about ultra-octogenarians population that may be helpful in surgical decision-making. In summary, laparoscopy-assisted colectomy in patients undergoing elective surgical resections for colon cancer showed advantages in the rate of early complications in patients under 85 years of age and was found to be safe and well tolerated as conventional open surgery in patients over 85 years of age. Nowadays, age cannot be considered as a contraindication of laparoscopic surgery for colon cancer patients, although the use of laparoscopic surgery in the elderly should be individualized in order to offer the appropriate surgical approach minimizing damage to underlying conditions, which are the main cause of death in this subgroup of patients.

Disclosures Francesc Vallribera Valls, Filippo Landi, Eloy Espín Basany, José L. Sánchez García, Luis M. Jiménez Gómez, Marc Martí Gallostra, Luis Salgado Cruz and Manuel Armengol Carrasco have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

References

1. Hermans E, van Schaik PM, Prins HA, Ernst MF, Dautzenberg PJ, Bosscha K (2010) Outcome of colonic surgery in elderly patients with colon cancer. *J Oncol* 2010:865908
2. Sanoff HK, Bleiberg H, Goldberg RM (2007) Managing older patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 10:1891–1897
3. Merlin F, Prochilo T, Tondulli L, Kildani B, Beretta GD (2008) Colorectal cancer treatment in elderly patients: an update on recent clinical studies. *Clin Colorectal Cancer* 7:357–363

4. Scott NA, Jeacock J, Kingston RD (1995) Risk factors in patients presenting as an emergency with colorectal cancer. *Br J Surg* 82:321–323
5. Pallis AG, Papamichael D, Audisio R, Peeters M, Folprecht G, Lacombe D, Van Cutsem E (2010) EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. *Cancer Treat Rev* 36:83–90
6. Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS, Grann VR, Heitjan DF, Neugut AI (2002) Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Ann Intern Med* 136:349–357
7. Ades S (2009) Adjuvant chemotherapy for colon cancer in the elderly: moving from evidence to practice. *Oncology (Williston Park)* 23:162–167
8. Lin KM, Ota DM (2000) Laparoscopic colectomy for cancer: an oncologic feasible option. *Surg Oncol* 9:127–134
9. Jacob BP, Salky B (2005) Laparoscopic colectomy for colon adenocarcinoma: an 11-year retrospective review with 5-year survival rates. *Surg Endosc* 19:643–649
10. Lujan HJ, Plasencia G, Jacobs M, Viamonte M 3rd, Hartmann RF (2002) Long-term survival after laparoscopic colon resection for cancer: complete five-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 45:491–501
11. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ (2008) Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* (2). Art. No.: CD003432. doi:10.1002/14651858.CD003432.pub2.
12. Van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC et al (2013) Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:210–218
13. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E et al (2009) Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 10:44–52
14. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J (2002) Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 29(359):2224–2229
15. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ et al (2005) Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 6:477–484
16. Copeland GP, Jones D, Walters M (1991) POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 78:355–360
17. Greene FI, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM (2002) *AJCC Cancer Staging Handbook*, 6th edn. Springer, New York
18. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A et al (2008) The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 248:1–7
19. Lee JK, Delaney CP, Lipman JM (2012) Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. Update on the multi-centric international trials. *Ann Surg Innov Res* 6:5. doi:10.1186/1750-1164-6-5
20. Hazebroek EJ, Color Study Group (2002) COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg Endosc* 16:949–953
21. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (COST) (2004) A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2050–2059
22. Kennedy GD, Rajamanickam V, O'Connor ES, Loconte NK, Foley EF, Leversen G et al (2011) Optimizing surgical care of colon cancer in the older adult population. *Ann Surg* 253:508–514
23. Pawa N, Cathcart PL, Arulampalam TH, Tutton MG, Motson RW (2012) Enhanced recovery program following colorectal resection in the elderly patient. *World J Surg* 36:415–423
24. Stewart BT, Stitz RW, Lumley JW (1999) Laparoscopically assisted colorectal surgery in the elderly. *Br J Surg* 86:938–941
25. Schwandner O, Schiedeck TH, Bruch HP (1999) Advanced age: indication or contraindication for laparoscopic colorectal surgery? *Dis Colon Rectum* 42:356–362

TITLE PAGE**Laparoscopic Versus Open Rectal Cancer Surgery in
Ultraoctogenarians: a Comparative Analysis of Morbidity and
Mortality with Younger Patients.****Authors:**

Filippo Landi^{1,2} MD, Francesc Vallribera^{1,2} MD, PhD, Jose Pablo Rivera¹ MD, Paolo Bertoli¹ MD, Manuel Armengol^{1,2} MD, PhD, Eloy Espín^{1,2} MD, PhD.

¹ Unit of Colorectal Surgery, Department of General and Digestive Surgery, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ² Universidad Autonoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Corresponding author: Filippo Landi, Colorectal Surgery Unit, Department of General and Digestive Surgery, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autonoma de Barcelona. Passeig de la Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel: +34 93 2746000, fax: +34 93 2746224, e-mail: pippo.landi@gmail.com

Filippo Landi, M.D. : Conception, design, collection and interpretation of data, writing of the manuscript.

Francesc Vallribera, M.D., Ph.D. : Conception, design, collection and interpretation of data, revision of the manuscript for scientific content and approval of the final version.

José Pablo Rivera, M.D., : Collection of data, interpretation of data, and approval of the final draft.

Paolo Bertoli, M.D. : Collection of data, interpretation of data, and approval of the final draft

Manuel Armengol, M.D. PhD. : Supervision of the study, revision of the manuscript for scientific content and approval of the final draft.

Eloy Espín, M.D. Ph.D. : Conception, design and interpretation of data, writing of the manuscript and approval of the final draft.

Financial Support and conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare or financial ties to disclose. This work did not receive any source of funding or financing.

Word count text: 2960

Word count abstract: 247

ABSTRACT

Aim: Although oncological adequacy of laparoscopic rectal resection (LR) appears equivalent to open (OR), its benefit is controversial in the elderly. The aim of this study was to investigate influence of LR on morbidity and mortality in ultra-octogenarians.

Method: This was a retrospective analysis of all patients who underwent rectal surgery for cancer between 2003 and 2013 in a teaching hospital. The primary aim of this study was to assess the influence of surgical approach on mortality and morbidity of rectal resection in patient ≥ 80 -years-old. Regression analysis was performed to control effect of covariables on clinical outcomes.

Results: A total of 408 patients were included, 203 in the LR group and 205 in the OR group; 303 (74.3%) patients were < 80 -years-old, 105 (25.7%) were ≥ 80 . The mortality was lower in LR group for patients < 80 compared with OR (0 vs. 4.6%; $P=0.049$), without differences in older patients (11.5 vs. 9.4%; $P=0.859$). In younger patients, OR group showed longer hospital stay (9 vs. 7 days; $P<0.001$) and more complications (44.1 vs. 29.8%; $P=0.042$). Medical complications were more frequent in LR than OR group for ultra-octogenarians (40.4 vs. 20.8%; $P=0.009$) as well as grade C anastomotic leakage (13.8 vs. 10.7; $P=0.041$).

Conclusion: LR for rectal cancer showed clinical advantages in patients < 80 and was as safe as OR in patients ≥ 80 , although advantages of laparoscopic surgery were lost in the elderly due to a higher rate of medical complications. OR may be an option in elderly patients with important comorbidities.

MAIN TEXT:**INTRODUCTION**

Colorectal cancer is the second cause of cancer-related death in both sexes in western countries and about one third of them involve the rectum. The incidence of rectal cancer increases sharply with age and is highest after 80 years¹. Approximately 35-45% of rectal cancers will be diagnosed in this age cluster². This fragile subset of patients with more comorbidities and decreased physiological reserve is highly exposed to postoperative complications and mortality³. Although short-term benefit and oncological adequacy of laparoscopic rectal resection (LR) appear to be equivalent to open (OR), safety of laparoscopic surgery for rectal cancer is still controversial in the elderly^{4,8}. Data on LR for cancer in ultra-octogenarian population are lacking and small numbers of patients were included in previous studies^{9, 10}. Moreover only 8% of geriatric patients subjected to colorectal surgery in the USA and 3% in the UK are operated on by laparoscopy¹¹. The rationale of mini-invasive colorectal surgery in the elderly is the ability to obtain comparable oncological outcomes with younger patients, with the potential short and long-term advantages of laparoscopy in terms of reduced surgical morbidity¹²⁻¹⁴. Although laparoscopic surgery for colon cancer in the elderly is a well-established procedure, real benefit is still debated for rectal surgery^{15, 16}. We previously showed better morbidity and mortality outcomes of laparoscopy for elderly patients in colon oncologic surgery, but advantages of laparoscopy disappeared in ultra-octogenarians, probably due to comorbidities in these patients¹⁷. Is still unclear if these early outcome results of laparoscopic colon surgery in the octogenarians are applicable to rectal surgery.

The primary aim of this study was to investigate the influence of LR of rectal cancer on morbidity and mortality according to age, to conceive a tailored strategy to treat this delicate group of patients.

METHOD

We conducted a retrospective analysis of all consecutive patients underwent elective surgery for primary rectal cancer at our institution between 2003 and 2013. Data were prospectively collected for epidemiologic and demographic data, operative and postoperative short-term outcomes. The Ethics Committee of the hospital approved the study. All patients gave written informed consent for surgery.

Inclusion criteria were histologic confirmation of adenocarcinoma of low (0-5cm to the anal verge), mid (5-10cm) and upper rectum (10-15cm). Exclusion criteria were as follows: emergency surgery, previous rectal surgery, tumour recurrence, stage IV disease (metastasis), locally advanced disease (T4), multivisceral resection, associated colectomy, synchronous cancer, ASA (American Society of Anesthesiologists) IV, trans-anal endoscopic microsurgery, trans-anal minimal invasive surgery and delayed colo-anal anastomosis.

The indications for neoadjuvant chemoradiation therapy at our institution are T3 rectal cancers located in the lower-middle third of the rectum and/or node-positive disease staged by magnetic resonance and rectal ultrasound, no evidence of metastasis and absence of prior radiation to the pelvis.

The laparoscopic surgery program at our center began in 2005 and had a gradual introduction to the end of 2007. During this period, patients underwent OR or LR according to the surgeon's preference. From 2008, after completing the training of the

surgical team in laparoscopic procedures, a unified approach for LR was developed and laparoscopy was considered as the standard technique. The general contraindications for LR at our institution include tumor complications such as evidence of invasion to adjacent organs, ileus or suspicion of perforation. An historical selection bias exists, with most cases in the first 5 years of the study period performed open and then shifting to predominately laparoscopic approach in the last 5 years of the audit. Previous left colonic resection or other major pelvic surgery were initially considered an indication for OR, whereas with a previous right colectomy or other upper gastrointestinal surgery the patient usually underwent LR. There were no difference in the eligibility criteria of a laparoscopic approach between the elderly and the younger.

Preoperative evaluation included physical examination, colonoscopy, virtual colonoscopy/barium enema, pelvic magnetic resonance, rectal ultrasound, abdominal and thoracic computed tomography and laboratory data including blood cell count, biochemistry, and tumour markers. All patients received preoperative anterograde intestinal cleansing (polyethylene glycol) and rectal enemas. All patients received intravenous antibiotic prophylaxis according to guidelines of the infection control committee of the hospital (2g amoxicillin-clavulanic acid or 500mg metronidazole and ciprofloxacin if allergic).

Patients data were analyzed into two groups according to the operative procedure: LR and OR. Patients in both groups were further stratified by age (<80 and ≥80-years-old). All LR were compared to OR according to age to establish differences in operative characteristics including operative time, morbidity, mortality and hospital stay. The following variables were recorded to compare the study groups: age, gender, body mass index (BMI), Cr-POSSUM (Colorectal Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity)¹⁸ score, ASA, tumor location,

tumor stage (American Joint Committee on Cancer classification)¹⁹, neoadjuvance, surgical technique, such as low anterior resection (LAR) with total mesorectal excision (TME) with and without defunctioning stoma, anterior resection (AR) with partial mesorectal excision (PME), abdominoperineal resection (APR) and Hartmann procedure. Conversion was defined as need of a midline laparotomy to complete the operation. The reasons for conversion included technical difficulties or excessive operating time. Patients initially classified in LR group but required conversion to OR were analyzed in the initial study group (intention to treat).

OR were performed by a midline laparotomy incision. LR involved mobilization of the colon and rectum with laparoscopic vascular ligation of the inferior mesenteric artery and the inferior mesenteric vein. Rectal division was laparoscopic with Endo-GIA stapler (US Surgical Corp., Norwalk, CT, USA) in all but the most difficult of LAR in which open rectal transection was performed through an incision. Incision used for laparoscopic procedures was typically a Pfannestiel muscle-sparing wound. LAR is defined as complete rectal resection for tumors located in low/mid rectum with TME and rectal section at level of pelvic floor. The decision to protect colorectal anastomosis with a defunctioning stoma was taken over an individual base on patient's characteristics (neoadjuvance, gender, smoker, obesity, etc.). AR with PME was performed for tumors located in the upper third of the rectum, with rectal transection at least 5 cm distal to the tumour macroscopic limit; no stoma diversion was considered as necessary for these patients. All colorectal anastomoses were performed with circular stapler (EEA 29; Covidien Autosure, North Haven, CT, USA). Tumors infiltrating anal sphincters underwent APR. Patients considered unfit for anastomosis or with previous severe fecal incontinence underwent Hartmann operation.

A fluid diet was started on the first postoperative day with progression to solid once flatus was passed. Patients were discharged from the hospital once they had an adequate gastrointestinal function and no longer required inpatient management of a complication. The postoperative managing of patients is equivalent between the two age groups. There was no different practice in terms of time to oral intake, early ambulation and persistent use of nasogastric tube or urinary catheterization among ultra-octogenarians and younger patients.

All complications were assessed by clinicians and prospectively registered in the database at discharge or during first outpatient visit. As complications could be under-registered, medical records were revised for this study to find omitted events as well as any discordance among database and patients history. Morbidity variables included medical complications classified as cardiovascular (myocardial infarction, ischemia, arrhythmia, cardiac failure), respiratory (atelectasia, pneumonia, ARDS, pleural effusion), nephrourological (acute renal insufficiency, pyelonephritis, cystitis, bladder motility dysfunction) and neurologic (cerebrovascular accident and cognitive dysfunction). Surgical complications were defined as follows: wound complications (hematoma, seroma, evisceration and infection); anastomotic hemorrhage; reoperation (30 days); postoperative paralytic ileus (>5 days with nasogastric tube); ileostomy-related complications defined as readmission for acute renal failure. Surgical site infection (SSI) were recorded according to Centers for Disease Control (CDC) definitions²⁰ as any superficial and deep-organ space infection. Anastomotic leakage was defined as clinical and/or radiologic evidence of a leak defined by the International Study Group of Rectal Cancer classification²¹.

Mortality was defined as an event occurred within 30 days after surgery or during hospital stay if longer. The length of hospital stay was calculated as the difference between date of operation and date of discharge from the hospital.

Statistical analysis

Continuous variables are described as mean and standard deviation, and count variables as median and interquartile range. Comparisons between groups for these variables were done with Mann-Whitney tests or generalized linear models due to their non-normal distributions. Categorical variables are presented as frequencies and percentages, and were compared with Fisher's exact tests. Regression analyses were performed to control the potential confounding effects of baseline covariables on clinical outcomes. The P-value for statistical significance was set at 0.05, and all the analyses were performed with SAS® 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

A total of 677 patients with rectal cancer received surgical treatment at our department between January 2003 and July 2013. Nevertheless, 269 (39.7%) were excluded owing to distant metastasis in 55 patients, synchronous colon cancer with associated colectomy in 31, multivisceral resection in 52 (including prostate/bladder, small bowel, vaginal wall, uterus/ovaries), tumour recurrence in 47, others techniques in 72 and ASA IV in 12 patients.

Therefore, 408 patients were included in the study, 203 in the LR group and 205 in the OR group. Patients in both groups were stratified according to age as shown in Table 1. Overall, there were 303 (74.3%) patients under 80-years-old (range 18-79), and

105 (25.7%) were over 80 (range 80-94). A slight but significant higher value of mean CR-POSSUM score was observed in OR group than in LR group in patients ≥ 80 years old (13.4 vs. 11.8; $P=0.003$). Female gender was more common among patients in the LR group than in those underwent OR for the ≥ 80 -years-old stratum (53.8 vs. 35.8%) although did not reach statistical significance ($p=0.078$). Moreover, patients in both study groups were homogeneously distributed in relation to preoperative ASA status, BMI, tumor location, neoadjuvance and tumour stage. Open Hartmann procedure and laparoscopic AR with PME were significantly more common in both age subgroups; laparoscopic APR was more frequent in ≥ 80 -years-old patients (Table 1). Conversion rate was globally 16.7% (34 patients): < 80 years old group: 23 patients (15.2%); ≥ 80 -years-old group: 11 patients (21.1%).

The overall morbidity rates in the LR and OR groups are shown in Table 2. The OR group showed significant higher overall morbidity (44.4% vs. 34%) when logistic regression analysis was performed (adjusted $P=0.023$). Median hospital stay was inferior for LR group: 9(8-15) vs. 7(6-12) days (adjusted $P=0.012$).

As shown in Table 3, LR operative time was significantly longer in both age subgroups. All complications were more frequent in OR group in patients < 80 -years-old (44.1% vs. 29.8%, adjusted $P=0.042$) (Figure 1). Laparoscopy showed significant advantages also in terms of wound complications (10.6 vs. 15.8%) and ileus (5.3 vs. 12.5%) when compared with open (Figure 1).

Medical complications, including cardiovascular, respiratory, neurological, nephrourological and neurological events, were significantly more common among patients in the LR group than in those underwent open procedures for the over 80 stratum (40.4 vs. 20.8%; adjusted $P=0.009$) (Figure 2), although no specific complication did reach statistical significance separately. Most common medical

complications in elderly patients compared with younger were both respiratory (7 patients vs. 5) and nephrourological events (8 patients vs. 4). The distribution of surgical complications was similar in both study groups and across all ages. SSI was the most common complication in both age subgroups. Only anastomotic leakage requiring relaparotomy (grade C) was significantly more frequent elderly patients operated by laparoscopy (13.8% vs. 10.7%; adjusted $P=0.041$) (Figure 2); the latter was the most frequent cause of reoperation in 23 patients, twelve in the LR group and eleven in the OR group. Median length of hospital stay was significantly shorter for younger patients in the LR group (7 vs. 9 days; adjusted $P<0.001$) as compared with those underwent OR, but these differences disappeared in ultra-octogenarians (Table 3).

The mortality rate was 5.8% in the OR group and 2.9% in the LR group (adjusted $P = 0.181$) (Table 2). The mortality rate according to age was significantly lower in LR group for patients <80-years-old compared with OR (0 vs. 4.6%; $P=0.049$) (Figure 1), without differences in ≥ 80 -years-old patients (11.5 vs. 9.4%; adjusted $P=0.859$) (Table 3). Seven patients in under 80 OR subgroup died of myocardial infarction (three) and septic shock secondary to anastomotic leakage (four). In LR ≥ 80 subgroup all six patients died for respiratory failure (ARDS, five, aspiration pneumonia, one). Five patients in over 80 OR subgroup died of myocardial infarction (two), septic shock secondary to anastomotic leakage (two), and ADRS (one).

DISCUSSION

The present study describes the short-term outcomes of OR and LR performed in 408 patients with adenocarcinoma of the rectum according to age. Laparoscopy is nowadays the mainstream strategy to maximize the benefit of surgery and minimize

the risk of complications in elderly population. Recent data support a reduction of surgical morbidity for patients undergoing laparoscopic as compared to conventional surgery in colorectal cancer^{7, 8, 10, 11, 16, 22}.

Our study confirms that LR for cancer is globally as well tolerated as OR, with the advantage of less complications and inferior hospital stay (Table 2). However when we analyze ultra-octogenarian population, advantages of laparoscopy disappear in this group, and medical complications as well as grade C anastomotic leak were significantly higher in LR (Figure 2) (Table 3). This burden of morbidity in the elderly is probably a consequence of reduced tolerance to respiratory and cardiovascular postoperative complications, able to counterbalance the benefit of mini-invasive surgery. On the other hand, higher medical complications rate could be a consequence of the greater anastomotic leakage rate in the elderly (13.8% vs. 10.7%) and perhaps of the higher proportion of APR in LR population. However a logistic regression analysis was performed in order to control the effect of baseline disparity on clinical outcomes, particularly the difference in surgical technique and others operative parameters summarized by Cr-POSSUM score.

Operative time for LR is significantly longer in both age subgroups in this audit, according to the literature^{7, 8}. It may be argued that the combined effect of reduced respiratory system compliance and perhaps a variable grade of barotrauma due to prolonged mechanical ventilation associated with pneumoperitoneum may explain in part these poorer outcomes in elderly population^{23, 24, 25, 26}. Age-related loss of the lung static recoil forces, stiffening of the chest wall and diminished alveolar surface area lead to a decrease in vital capacity and increased ventilation-perfusion heterogeneity^{23, 26}. While gas exchange may be preserved at rest and during exertion, pulmonary reserve is diminished, and in association with pneumoperitoneum impairs diaphragm mechanics,

leading to postoperative respiratory failure²⁴. Increased sensitivity to respiratory depressants and muscle weakness pose additional risks for the development of postoperative respiratory complications in elderly patients without the same clinical effect in the younger operated by laparoscopy.

Six patients in laparoscopy ultra-octogenarians group died from consequences of respiratory complications and perioperative stress could be an important cofactor. Mortality in LR younger population was zero versus 4.6% in the OR group (Figure 1). The higher perioperative mortality in younger OR population probably reflects more severe complications in this subgroup. In the present study, mortality for ultra-octogenarian patients ranges between 9.4% (OR) and 11.5% (LR), representing a similar percentage than previously reported for colorectal surgery in the literature (11.9% in a study including 1.595 patients aged over 80)³.

It appears that OR and LR are equivalently successful approaches for the surgical management of rectal cancer. However these results suggest that LR should be carefully used in ultra-octogenarians, especially in that patient with cardiorespiratory diseases that may predispose to fatal complications. Recent data suggest that impact of complications on survival was greater for elderly patients that underwent rectal cancer surgery²⁷. However, age alone is not an adequate single element to define real biologic status of the elderly and his tolerance to surgery. For this reason authors define the elderly as “young-elderly” (65-74)²⁸, “old-elderly” (75-84) and “oldest-old” (85-94)^{22, 29}, in an attempt to better identify real physiological age. Few studies conclude that advanced age is not a contraindication for laparoscopic colorectal surgery in ultra-octogenarians patients with pre-existing comorbidities^{29, 30}. The risk of rectal surgery seems directly related to the number of identified comorbidities and the physiologic reserve of a patient^{3, 29, 30}. Participation of the elderly in trials of laparoscopic surgery

for colorectal cancer is very limited, and conclusions on optimal surgical treatment for this age group are inferred from observational studies³¹.

We acknowledge that there is some limitation in the interpretation of these data as this study is retrospective and results must be construed with caution because of potential selection bias. However, the two groups were similar in terms of patient characteristics and all had the same indication for surgery. Existing heterogeneity was overcome with logistic regression analysis to control influence of covariables. Another bias could be the learning curve of the laparoscopy technique. However, we did not find any relevant difference in conversion rate along the study period. Half of the conversions (17 patients) have occurred by the end of 2008, probably due to patient selection at the beginning of laparoscopy program. Despite of its weakness, a large population is analyzed, and this series provide relevant clinical information on outcomes of laparoscopic surgery in ultra-octogenarians for rectal cancer.

In conclusion, LR in patients undergoing elective surgery for rectal cancer showed clinical advantages in patients under 80 and was found to be as safe as conventional OR in patients over 80, although advantages of laparoscopic surgery could be lost in ultra-octogenarians due to an higher frequency of medical complications. Age cannot be considered a contraindication of LR. LR for cancer in ultra-octogenarians should be considered although OR could be an option in patients with cardiorespiratory comorbidities in order to benefit of a shorter operative time. A prospective randomized study, although almost utopic due to the difficulty of recruiting a sufficient number of patients, could provide evidence on the best approach for this high-risk group.

REFERENCES

- [1] Rutten HJT, den Dulk M, Lemmens VEPP, van de Velde CJH, Marijnen CAM: Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 2008; 9:494-501.
- [2] Manceau G, Karoui M, Werner A, Mortensen NJ, Hannoun L: Comparative outcomes of rectal cancer surgery between elderly and non-elderly patients: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012; 13:525-36.
- [3] Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J: Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:424-9.
- [4] Breukink S, Pierie J, Wiggers T: Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. The Cochrane database of systematic reviews 2006;CD005200. doi: 10.1002/14651858.
- [5] Laurent C, Leblanc F, Wutrich P, Scheffler M, Rullier E: Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Ann Surg* 2009; 250:54-61.
- [6] Arezzo A, Passera R, Salvai A, Arolfo S, Allaix ME, Schwarzer G, Morino M: Laparoscopy for rectal cancer is oncologically adequate: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Surg Endosc* 2014; 29:334-48.
- [7] Lujan J, Valero G, Biondo S, Espin E, Parrilla P, Ortiz H: Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surg Endosc* 2013; 27:295-302.
- [8] Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P: Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Brit J Surg* 2009; 96:982-9.

- [9] White SI, Wright D, Taylor CJ: A comparison of laparoscopic versus open rectal surgery in 114 consecutive octogenarians. *Colorect Disease* 2012; 14:395-9.
- [10] Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Oya M, Konishi T, Fukuda M, Fujimoto Y, Ueno M, Yamaguchi T: Short-term outcomes of laparoscopic rectal surgery for primary rectal cancer in elderly patients: is it safe and beneficial? *J Gastrointest Surg* 2009; 13:1614-8.
- [11] Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA: Laparoscopic colorectal surgery confers lower mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis of 66,483 patients. *Surg Endosc* 2015; 29: 322-33.
- [12] Chautard J, Alves A, Zalinski S, Bretagnol F, Valleur P, Panis Y: Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a matched case-control study in 178 patients. *J Am Col Surg* 2008; 206:255-60.
- [13] Tan KY, Konishi F, Kawamura YJ, Maeda T, Sasaki J, Tsujinaka S, Horie H: Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a case-control study of 15 years of experience. *Am J Surg* 2011; 201:531-6.
- [14] Hamaker ME, Schiphorst AH, Verweij NM, Pronk A: Improved survival for older patients undergoing surgery for colorectal cancer between 2008 and 2011. *Int J Colorect Dis* 2014; 29:1231-6.
- [15] Frasson M, Braga M, Vignali A, Zuliani W, Di Carlo V: Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:296-300.
- [16] Hinoi T, Kawaguchi Y, Hattori M, Okajima M, Ohdan H, Yamamoto S, et al: the Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery: Laparoscopic Versus Open Surgery for Colorectal Cancer in Elderly Patients: A Multicenter Matched Case-Control Study. *Ann Surg Oncol* 2014; doi: 10.1245/s10434-014-4172-x.

- [17] Vallribera Valls F, Landi F, Espin Basany E, Sanchez Garcia JL, Jimenez Gomez LM, Marti Gallostra M, Salgado Cruz L, Armengol Carrasco M: Laparoscopy-assisted versus open colectomy for treatment of colon cancer in the elderly: morbidity and mortality outcomes in 545 patients. *Surg Endosc* 2014; 28:3373-8.
- [18] Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM, Senapati A, Poloniecki JD, Stamatakis JD, Windsor AC: Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). *Brit J Surg*, 2004; 91:1174-82.
- [19] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Editors: AJCC cancer staging manual (7th ed). New York, NY: Springer, 2010.
- [20] Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG: CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Contr* 1992; 20:271-4.
- [21] Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al: Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; 147:339-51.
- [22] Ikoma N, Itano O, Oshima G, Chiba N, Maeda S, Koyama Y, Aiko S, Kitagawa Y: Age-specific determinants of the safety of laparoscopic colectomy in elderly patients with colorectal cancer. *Am Surg* 2014; 80:105-7.
- [23] Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, Jung LD: Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. *Chest* 1996; 110:810-5.
- [24] Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, Jacobi KE: Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. *J Clin Anesth* 2001; 13:361-5.

- [25] Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G: Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. *Brit J Anaesth* 1991; 66:423-32.
- [26] Sprung J, Gajic O, Warner DO: Review article: age related alterations in respiratory function - anesthetic considerations. *Can J Anaesth* 2006; 53:1244-57.
- [27] Schiphorst AH, Verweij NM, Pronk A, Hamaker ME: Age-related guideline adherence and outcome in low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2014; 57:967-75.
- [28] Zeng WG, Zhou ZX, Hou HR, Liang JW, Zhou HT, Wang Z, Zhang XM, Hu JJ: Outcome of laparoscopic versus open resection for rectal cancer in elderly patients. *J Surg Res* 2015; 193:613-18.
- [29] Mukai T, Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Ikeda A, Yamaguchi T: Outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in oldest-old patients. *Surg Laparosc End Percut Tech* 2014; 24:366-9.
- [30] Soma T, Sugano M, Kawasaki C, Tsuji M, Fukui I: Colorectal resection in nonagenarians: Effectiveness of laparoscopic surgery. *Asian J Endosc Surg* 2014; 7:222-6.
- [31] Schiphorst AH, Pronk A, Borel Rinkes IH, Hamaker ME: Representation of the elderly in trials of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16:976-83.

Table 1 Baseline and operative characteristics of the study population according to surgical approach and age

| | < 80 years of age (n = 303) | | | ≥ 80 years of age (n = 105) | | |
|--|-----------------------------|------------------|------------------|-----------------------------|------------------|------------------|
| | Laparoscopy | Open Surgery | <i>p-value</i> ‡ | Laparoscopy | Open Surgery | <i>p-value</i> ‡ |
| No. of patients | 151 | 152 | | 52 | 53 | |
| Female patients | 57 (37.7) | 63 (41.4) | 0.557 | 28 (53.8) | 19 (35.8) | 0.078 |
| BMI, Kg/m ² , median (IQ range) | 27.7 (25.0-29.2) | 28.1 (26.7-30.0) | 0.668 | 23.9 (22.2-25.4) | 24.8 (23.0-26.5) | 0.461 |
| CR-POSSUM score, mean (SD) | 8.5 (1.7) | 8.3 (2.0) | 0.120 | 11.8 (2.7) | 13.4 (2.9) | 0.003 |
| ASA status | | | | | | |
| I | 27 (17.9) | 26 (17.1) | 0.271 | 2 (3.9) | 6 (11.3) | 0.192 |
| II | 82 (54.3) | 95 (62.5) | | 23 (44.2) | 27 (51) | |
| III | 42 (27.8) | 31 (20.4) | | 27 (51.9) | 20 (37.7) | |
| Neoadjuvance | 99 (65.6) | 104 (68.4) | 0.626 | 25 (48.1) | 25 (47.2) | 1.000 |
| Tumour staging | | | | | | |
| Complete response to RT† | 21 (13.9) | 13 (8.5) | 0.215 | 1 (1.9) | 4 (7.6) | 0.469 |
| 0 | 4 (2.6) | 1 (0.7) | | 2 (3.9) | 1 (1.9) | |
| I | 46 (30.5) | 40 (26.3) | | 22 (42.3) | 20 (37.7) | |
| II | 43 (28.5) | 54 (35.5) | | 11 (21.1) | 16 (30.2) | |
| III | 37 (24.5) | 44 (29) | | 16 (30.8) | 12 (22.6) | |
| Tumour location | | | | | | |
| Upper third | 39 (25.8) | 31 (20.4) | 0.288 | 13 (25.0) | 18 (34.0) | 0.121 |
| Middle third | 35 (23.2) | 41 (27.0) | | 12 (23.1) | 15 (28.3) | |
| Lower third | 77 (51.0) | 80 (52.6) | | 27 (51.9) | 20 (37.7) | |
| Surgical technique | | | | | | |
| Hartmann | 7 (4.6) | 19 (12.5) | 0.004 | 2 (3.9) | 15 (28.3) | 0.002 |
| LAR with loop ileostomy, TME | 21 (13.9) | 26 (17.1) | | 7 (13.7) | 10 (18.9) | |
| LAR without loop ileostomy, TME | 38 (25.2) | 42 (27.6) | | 11 (21.6) | 13 (24.5) | |
| Anterior resection, PME | 32 (21.2) | 12 (7.9) | | 11 (21.6) | 5 (9.4) | |
| APR | 53 (35.1) | 53 (34.9) | | 20 (39.2) | 10 (18.9) | |

Values in parenthesis are percentages unless indicated otherwise. Italicized values identify a statistical significant difference between compared groups. BMI, body mass index; Cr-POSSUM, colorectal physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity; ASA, American society of anesthesiologists; †ypT0N0: absence of tumour cell on pathology. LAR, low anterior resection; TME, total mesorectal excision; PME, partial mesorectal excision, APR: abdominoperineal resection. ‡Fisher's exact test, Mann-Whitney test (Cr-POSSUM, BMI).

Table 2 Postoperative overall morbidity, mortality and hospital stay according to the surgical approach

| | Laparoscopic Surgery (n = 203) | Open Surgery (n = 205) | <i>P-value</i> ‡ | <i>Adjusted P-value</i> * |
|---|--------------------------------------|------------------------------|------------------|----------------------------------|
| All complications | 69 (34.0) | 91 (44.4) | <i>0.033</i> | <i>0.023</i> |
| All medical complications | 46 (22.7) | 35 (17.1) | 0.173 | 0.057 |
| Reoperation | 19 (9.3) | 22 (10.7) | 0.742 | 0.991 |
| Overall SSI | 43 (21.2) | 42 (20.5) | 0.903 | 0.355 |
| Mortality | 6 (2.9) | 12 (5.8) | 0.227 | 0.181 |
| Hospital stay, days, median (IQ range) | 7 (6-12) | 9 (8-15) | <i><0.001</i> | <i>0.012</i> |

Values in parenthesis are percentages unless indicated otherwise. Italicized values identify a statistical significant difference between compared groups. SSI, surgical site infections. ‡ Fisher's exact test or generalized linear model (hospital stay). * Regression analysis for type of surgical technique and Cr-POSSUM value.

Table 3 Differences in short-term outcomes according to surgical approach and age

| Data | < 80 years of age (n = 303) | | | | ≥ 80 years of age (n = 105) | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------|---------------------------|
| | Laparoscopy (n = 151) | Open surgery (n = 152) | <i>P-value</i> † | <i>Adjusted P-value</i> * | Laparoscopy (n = 52) | Open surgery (n = 53) | <i>P-value</i> † | <i>Adjusted P-value</i> * |
| Operative time, min, mean (SD) | 219.3 (98.3) | 182.4 (106.9) | 0.045 | 0.018 | 196.4 (92.5) | 158.6 (81.0) | 0.037 | 0.003 |
| All complications | 45 (29.8) | 67 (44.1) | 0.012 | 0.042 | 24 (46.2) | 24 (45.3) | 1.000 | 0.384 |
| All medical complications | 25 (16.6) | 24 (15.8) | 0.877 | 0.855 | 21 (40.4) | 11 (20.8) | 0.035 | 0.009 |
| Wound complications | 16 (10.6) | 24 (15.8) | 0.014 | 0.027 | 9 (17.3) | 7 (13.2) | 0.142 | 0.068 |
| Anastomotic hemorrhage | 4 (2.7) | 6 (4) | 0.749 | 0.764 | 2 (3.9) | 2 (3.8) | 1.000 | 0.790 |
| Reoperation | 11 (7.3) | 16 (10.5) | 0.420 | 0.359 | 8 (15.4) | 6 (11.3) | 0.578 | 0.094 |
| Overall SSI | 30 (19.9) | 30 (19.7) | 1.000 | 0.681 | 13 (25) | 12 (22.6) | 0.821 | 0.418 |
| Perineal wound infection † | 8 (13.3) | 15 (20.8) | 0.357 | 0.157 | 5 (22.7) | 3 (12.0) | 0.446 | 0.489 |
| Grade C anastomotic leakage § | 8 (8.8) | 8 (10.0) | 0.799 | 0.949 | 4 (13.8) | 3 (10.7) | 1.000 | 0.041 |
| Postoperative ileus | 8 (5.3) | 19 (12.5) | 0.042 | 0.029 | 9 (17.3) | 5 (9.4) | 0.264 | 0.166 |
| Ileostomy-related complications | 0 | 4 (15.4) | 0.117 | 0.143 | 1 (14.3) | 0 | 0.412 | 0.251 |
| Mortality | 0 | 7 (4.6) | 0.015 | 0.049 | 6 (11.5) | 5 (9.4) | 0.760 | 0.859 |
| Hospital stay, days, median (IQ range) | 7 (6-11) | 9 (8-14) | <0.001 | <0.001 | 9.5 (7-15.5) | 9 (8-16) | 0.928 | 0.216 |

Values in parenthesis are percentages unless indicated otherwise. Italicized values identify a statistical significant difference between compared groups. SSI, surgical site infections. † Calculated from APR. § Calculated from AR. ‡Fisher's exact test, generalized linear model (hospital stay) or Mann-Whitney test (operative time).

*Regression analysis for type of surgical technique and Cr-POSSUM value.

Figure 1

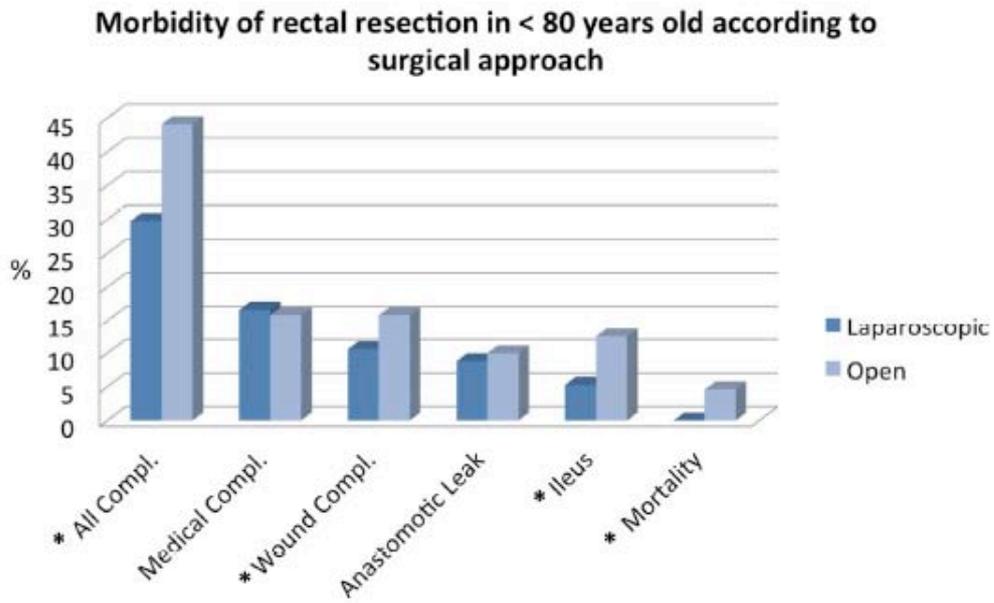
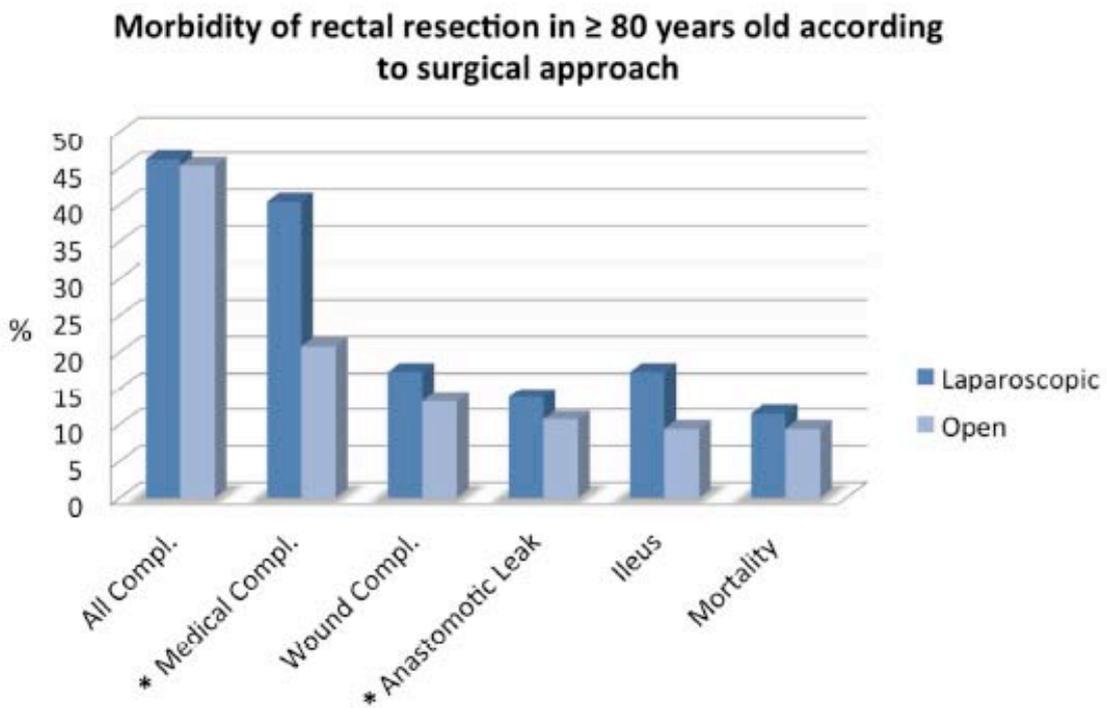


Figure 2



DISCUSIÓN

Con el aumento de la calidad de vida, se ha producido un notable aumento de la población de edad avanzada, que requiere, por su comorbilidad y limitaciones físicas, una atención médica más frecuente y compleja, además de multidisciplinar en muchas ocasiones. La cirugía colorrectal se ha visto directamente afectada puesto que el CCR es más frecuente en este segmento de población ^{10, 19}. La cirugía laparoscópica ha supuesto una indudable mejora en los estándares de calidad hospitalaria reduciendo la hospitalización, el dolor postoperatorio, la morbilidad de forma global así como la agresividad quirúrgica en general en el tratamiento del CCR ^{48, 111}.

Sin embargo no existen al día de hoy estudios aleatorizados controlados para el estudio de la morbilidad postoperatoria diseñados de forma específica para pacientes ancianos intervenidos por CCR con abordaje LPC versus CA. Además la cirugía LPC en los mayores no es aun una técnica universalmente establecida en la práctica clínica occidental. De hecho solo una pequeña parte de pacientes geriátricos con CCR es intervenido por vía LPC en Estados Unidos (8 %) y Reino Unido (3 %) según un reciente meta-análisis que analiza los resultados relativos a más de 66.400 pacientes ¹⁰⁴.

Por todo ello es importante poder identificar a aquellos pacientes que no se benefician de las ventajas de una resección colorrectal por vía LPC con el fin de optimizar dicho tratamiento.

Otro aspecto no menos importante sería definir indicaciones cuestionables de cirugía LPC en pacientes afectos de CR únicamente, dado que la cirugía rectal puede ser muy agresiva y poco tolerada en pacientes ultra-octogenarios frágiles y debilitados por sus comorbilidades. Es importante tener argumentos para determinar si la cirugía LPC supone *per se* un mayor o menor riesgo de morbilidad peroperatoria al compararla con la CA en este subgrupo de pacientes mayores .

ARTICULO I

La carga de morbilidad y mortalidad del CCR recae en gran medida sobre los enfermos ancianos, que representan hasta el 70 % de todos los pacientes afectados por esta patología ¹⁰. Los resultados quirúrgicos están determinados por interacciones complejas entre muchos factores en relación con el paciente y sus comorbilidades, el estadio tumoral, la sintomatología preoperatoria y la técnica quirúrgica utilizada. La mayoría de los pacientes octogenarios y nonagenarios tienen patologías asociadas severas y limitaciones físicas, que los convierte en un grupo de población en el cual no siempre es posible ofrecer el mismo criterio en cuanto a tratamiento que a uno de menor edad con igual diagnóstico. Las indicaciones del tratamiento oncológico y quirúrgico deben ser aun más personalizadas que en el resto de la población ya que los cuidados que requieren son especiales, debido a la disminución de las reservas funcionales (cardiacas y pulmonares) y al incremento de la morbilidad general ^{97, 114}. Por todo ello el riesgo quirúrgico es significativo en este grupo. Sin embargo, con una atenta evaluación preoperatoria individualizada, una corrección de eventuales carencias nutricionales o de otra origen, una morbimortalidad aceptable es posible.

La colectomía LPC es actualmente ampliamente utilizada para tratar los pacientes afectados de CC, gracias a la evidencia de la equivalencia en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad para la cirugía LPC y CA ^{49, 50, 78, 131, 132}. Además el papel creciente de la cirugía LPC en el tratamiento de los pacientes geriátricos con CC es un factor determinante para reducir la morbimortalidad y la estancia hospitalaria en este subgrupo de población ¹³³. De la misma manera no solo las opciones quirúrgicas no deben ser denegadas a los pacientes ancianos con CCR, sino incluso los programas de rehabilitación multimodal post-operatoria en cirugía colorrectal (*fast-track*) son realizables y seguros para pacientes ultra-octogenarios con CCR de forma comparable en términos de cumplimiento terapéutico y resultados con los enfermos de menor edad ¹²⁵.

Los datos presentados en el presente estudio son comparables con los estudios previos ^{119, 120, 134}, puesto que en nuestra experiencia en los pacientes de menos de 85 años la cirugía LPC ofrece mejores resultados en términos de morbimortalidad y estancia hospitalaria. A condición de obtener una evaluación detallada de las comorbilidades

preoperatorias y un adecuado soporte peroperatorio, los procedimientos LPC en cirugía colorrectal han demostrado ser una opción segura en el anciano. La edad avanzada considerada de forma aislada no debe ser una contraindicación *per se* a la colectomía LPC

135

Sin embargo, en el grupo de pacientes de más de 85 años de edad, que supone un 16.5 % de la población estudiada, el uso del abordaje LPC para cirugía electiva del CC no se asocia ni a una disminución de la morbilidad ni a la estancia hospitalaria al compararla con los pacientes del grupo de CA. Dicho de otra manera, el abordaje laparoscópico en mayores de 85 años tampoco parece empeorar el índice de complicaciones en el postoperatorio.

El presente estudio retrospectivo unicéntrico fue realizado para comparar los resultados obtenidos en el periodo postoperatorio precoz de la resección colónica electiva realizadas con abordaje LPC o CA, así como para determinar eventuales diferencias en los resultados a corto plazo en términos de morbimortalidad según la edad y según la técnica quirúrgica utilizada. Los pacientes incluidos en los dos grupos presentan características homogéneas en relación al número total de pacientes en cada grupo, la proporción de hombres y mujeres, el score POSSUM, categoría ASA, estadio tumoral postoperatorio, localización del tumor y tipo de resección de colon realizada.

El análisis demostró que la tasa global de morbilidad, así como las complicaciones medicas y las complicaciones quirúrgicas fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes en el grupo de CA, excepto en el apartado de complicaciones locales de la herida quirúrgica, en las que fueron similares en ambos grupos de estudio.

La proporción de mortalidad postoperatoria fue también significativamente más elevada en el grupo de CA comparado con el grupo LPC. De forma acorde con estos resultados la estancia hospitalaria fue también mayor en el grupo de CA. En general la tasa más elevada de complicaciones entre los pacientes del grupo CA se verificó solo en los pacientes menores de 85 años.

En el grupo de mayores de 85 años las ventajas que ofrece la cirugía LPC (respecto a una menor estancia hospitalaria por ejemplo) no se han observado, hecho que se puede atribuir probablemente a las comorbilidades y limitaciones físicas que hace que no sea posible establecer los mismos criterios de rehabilitación y recuperación postoperatoria en cuanto al alta hospitalaria que con los pacientes de menor edad. Por otra parte, el mismo hecho puede enfocarse de forma contraria: la laparoscopia no ha supuesto ningún

incremento en la morbilidad de estos pacientes mayores de 85 años. Ambas maneras de enfocar una misma realidad nos sugiere que en pacientes mayores de 85 años de edad deberíamos replantear una estrategia quirúrgica más personalizada en el sentido de ofrecer la posibilidad de CA en aquellos pacientes que por su comorbilidad o por su indicación, la cirugía LPC podría incrementar de forma significativa el riesgo o el tiempo quirúrgico, ya que sus ventajas podrían no observarse como en los restantes segmentos de edad, y por otra parte, la edad per se no debe ser considerada una contraindicación al abordaje laparoscópico.

Si bien es innegable que en la actualidad es difícil encontrar un criterio claro y inequívoco de contraindicación absoluta o relativa al abordaje LPC, también es cierto que la experiencia nos puede anticipar cuales son los pacientes en los que la técnica pueda ser responsable de una dilatación del tiempo operatorio, o por el contrario, en los que el abordaje LPC pueda hacer evitar una gran incisión abdominal sin aumentar el riesgo o el tiempo quirúrgico de forma significativa.

ARTICULO II

Este estudio describe los resultados clínicos a corto plazo de la resección rectal laparoscópica versus convencional en 408 pacientes con adenocarcinoma de recto según con la edad.

La mejoría de las condiciones sanitarias aumentan la vida media de la población y con ella la proporción de personas ancianas que necesitan de un tratamiento quirúrgico adaptado. La cirugía LPC es hoy en día unas de las estrategias para aumentar al máximo el beneficio de la cirugía y disminuir el riesgo de complicaciones en este delicado grupo de edad. Datos recientes muestran una disminución de la morbilidad quirúrgica para los pacientes intervenidos por LPC comparados con CA por CCR ^{62, 64, 104, 121, 136-138}.

Nuestro estudio confirma que las resecciones rectales LPC oncológicas por CR están globalmente tan bien toleradas como las realizadas por vía convencional con la ventaja de presentar menos complicaciones y una menor estancia hospitalaria, hecho que refleja una más pronta recuperación post-quirúrgica. Sin embargo cuando se analizan los datos relativos a la población ultra-octogenaria, las ventajas de la cirugía LPC desaparecen en este grupo, y las complicaciones medicas, así como la proporción de dehiscencia de sutura de grado C ¹³⁹, fueron significativamente mas elevadas en el grupo de cirugía LPC.

Esta carga de morbilidad en el anciano es una probable consecuencia de una reducida tolerancia a las complicaciones respiratorias y cardiovasculares en el postoperatorio inmediato, en tal manera de compensar negativamente el beneficio teórico de la cirugía mínimamente invasiva.

Por otro lado la tasa más elevada de complicaciones medicas en el grupo de cirugía LPC sería posiblemente secundario a un aumento significativo de la dehiscencia de sutura con este abordaje en la población anciana (13.3 % contra 10.7 %), y solo en parte podría depender de una proporción mas elevada de AAP en el grupo de resecciones LPC. Sin embargo se realizó un análisis de regresión logística multivariada para controlar el sesgo de selección debido a las diferencias iniciales en los dos grupos, particularmente la

disparidad de la distribución de técnica quirúrgica y otros parámetros peroperatorios resumidos por el score CR-POSSUM.

El tiempo operatorio es mas prolongado en la cirugía rectal LPC en ambos subgrupos de edad en nuestra serie, de acuerdo con lo descrito en la literatura ^{62, 64}. Se puede deducir que el efecto combinado de la disminución de la complianza del sistema respiratorio junto con una proporción variable de barotraumatismo secundario a la ventilación peroperatoria prolongada asociada al pneumoperitoneo podría explicar parcialmente esos peores resultados en la población anciana ^{140, 141}. La disminución de la complianza pulmonar así como otras profundas modificaciones hemodinámicas cardiopulmonares de la tercera edad son bien conocidas ¹⁴². La mayor rigidez de la caja torácica y la disminución de la superficie alveolar conducen a una disminución de la capacidad vital y un aumento del volumen residual, a la disminución de los flujos espiratorios y el aumento de la heterogeneidad de ventilación-perfusión ¹⁴³. Si bien el intercambio de gases puede ser bien mantenido en reposo, hay condiciones en las que la reserva pulmonar disminuye: durante el esfuerzo, en condiciones de balance hídrico positivo y durante el aumento de los requerimientos metabólicos. Así mismo, en la presencia de pneumoperitoneo la mecánica diafragmática resulta perjudicada. Todos estas alteraciones llevan a la insuficiencia respiratoria postoperatoria en el anciano ¹⁴¹. El aumento de la sensibilidad a los depresores respiratorios y la debilidad muscular plantean riesgos adicionales para el desarrollo de complicaciones respiratorias postoperatorias en pacientes de edad avanzada sin el mismo efecto clínico en el enfermo más joven operado por LPC. De forma opuesta, el beneficio que se observa en los pacientes mas jóvenes con un abordaje mínimamente invasivo es igualmente una consecuencia de una más pronta recuperación y una menor tasa de complicaciones, y no refleja únicamente una mejor condición fisiológica preoperatoria.

Estos resultados están acordes con un reciente estudio en el cual la cirugía LPC en el tratamiento de la neoplasia de colon se asociaba con menor morbimortalidad en comparación con un abordaje convencional (24.9 contra 36.3 %, $P < 0.001$), sin observar ventajas en la morbilidad global en la cirugía rectal en pacientes ultra-octogenarios (47.4 vs. 40.4 %, $P = 0.450$) ¹³⁸.

Seis pacientes ultra-octogenarios fallecieron en el grupo de cirugía LPC por consecuencias de complicaciones respiratorias. El traumatismo pulmonar peroperatorio podría jugar un papel en esta morbilidad en cuanto cofactor responsable. Por otro lado la

mortalidad a 90 días en la población mas joven intervenida por vía LPC fue nula contra 4.6% en el grupo de CO. Dicho incremento de mortalidad en los pacientes menores de 80 años es una probable consecuencia de complicaciones mas graves ocurridas en este subgrupo. Es interesante observar que este beneficio desaparece en los pacientes ultra-octogenarios y la diferencia de mortalidad entre el grupo LPC y convencional no presenta diferencias significativas (11.5 % contra 9.4 %). En el presente estudio, la mortalidad para los enfermos ultra-octogenarios varia entre el 9 y 11 %, y representa una medida similar a lo reportado en la literatura en el contexto de la cirugía colorrectal: en un estudio de población que incluye 1.595 pacientes de mas de 80 años de edad la mortalidad a los 30 días alcanza el 11.9 %⁹⁷. Por todo ello se puede afirmar que la resecciones rectales LPC y CO son dos abordajes igualmente adecuados en el manejo quirúrgico del CR. Sin embargo estos resultados sugieren que la cirugía rectal LPC debería ser utilizada de manera selectiva en los pacientes ultra-octogenarios, especialmente en aquellos pacientes con enfermedades crónicas cardiovasculares y respiratorias que podrían predisponer a complicaciones fatales.

Datos recientes indican que el impacto de las complicaciones en la supervivencia global es mayor en los enfermos ancianos que se someten a cirugía para el CR¹⁰¹. Sin embargo la edad considerada de forma aislada no es un elemento adecuado para definir la condición fisiológica efectiva del anciano y determinar su tolerancia a la cirugía mayor. Por esta razón es difícil definir la categoría “ anciano ” en cirugía del aparato digestivo y en cirugía colorrectal en particular. Los autores han definido los mayores como “ ancianos jóvenes “ (*“young-elderly”*, entre 65 y 74 años de edad)¹⁴⁴, “ ancianos mayores ” (*“old-elderly”*, entre 75 y 84), y “ súper ancianos ” (*“oldest-old”*, edad superior a 85 años)^{128, 137}, en el intento de identificar de forma univoca la edad fisiológica de cada paciente. Un estudio reciente sostiene la hipótesis que en los pacientes mayores de 85 años la seguridad del abordaje LPC debería ser estudiada a causa del mayor tiempo operatorio y del hecho que el pneumoperitoneo podría aumentar el estrés quirúrgico¹³⁷. Otro trabajo concluye que la edad avanzada no seria una contraindicación en sí misma a la cirugía LPC colorrectal, incluso para los pacientes nonagenarios con comorbilidades¹⁴⁵. También Mukai y colaboradores demostraron que las resecciones LPC por CCR efectuadas en los “ súper ancianos ” son efectivas y seguras, además de presentar mejores resultados a corto plazo en pacientes seleccionados comparado con el abordaje convencional¹²⁸. El riesgo específico de la cirugía rectal parece directamente relacionado con el numero de comorbilidades y la

reserva fisiológica de cada enfermo^{97, 128, 145}. La participación del anciano en los ensayos dedicados a la cirugía LPC para el tratamiento del CCR es muy limitado y las conclusiones sobre el manejo quirúrgico óptimo en esta población son deducidas de estudios observacionales retrospectivos¹¹².

Reconocemos que hay alguna limitación en la interpretación de estos datos ya que este estudio es retrospectivo y los resultados deben interpretarse con precaución debido al potencial sesgo de selección. Sin embargo, los dos grupos fueron similares en cuanto a las características del paciente y todos tenían la misma indicación para la cirugía. La heterogeneidad existente fue superada con un análisis de regresión logística para controlar influencia de la covariables. El mismo equipo, en la misma institución, con apoyo anestésico equivalente ha operado todos los pacientes. Otro sesgo podría ser constituido por la curva de aprendizaje de la técnica de laparoscopia. Sin embargo, no se encontró ninguna diferencia relevante en la tasa de conversión a lo largo del período de estudio. La mitad de las conversiones (17 pacientes) se han producido a finales de 2008, probablemente debido a la selección de los pacientes al inicio del programa de laparoscopia. A pesar de estos puntos débiles, el estudio evalúa una amplia muestra, y según nuestro conocimiento esta es la mayor serie reportada en la literatura capaz de proporcionar información clínica relevante sobre los resultados a corto plazo de la cirugía LPC para el CR en los ultra-octogenarios. Los resultados de este estudio, a pesar de ser retrospectivos, pueden ser útiles en la toma de decisiones sobre el manejo quirúrgico de pacientes ancianos con CR.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de los estudios que componen la presente tesis doctoral son:

Conclusión General

1.- Las mejoras obtenidas en los resultados del tratamiento quirúrgico electivo del CCR realizado por abordaje laparoscópico frente a la vía convencional, no se observan en los pacientes mayores de 85 años intervenidos por CC y aquellos mayores de 80 años intervenidos por CR. En estos grupos de pacientes los resultados de la cirugía convencional y la laparoscópica son similares.

Conclusiones Específicas

En el tratamiento quirúrgico electivo del cáncer de colon

1.- La cirugía por vía LPC aporta unos mejores resultados en el índice de complicaciones y en la estancia hospitalaria en los pacientes menores de 85 años y es tan segura y bien tolerada como la cirugía convencional en los pacientes mayores de 85 años.

2.- La edad no puede ser un criterio para la elección de la vía del abordaje quirúrgico. El uso de la LPC en los mayores de 85 años debería ser individualizado con el fin de ofrecer al paciente la vía de abordaje que limite al máximo un empeoramiento de sus comorbilidades de base.

En el tratamiento quirúrgico electivo del cáncer de recto

3.- La cirugía LPC aporta unos mejores resultados en términos de morbilidad y de estancia hospitalaria en los pacientes menores de 80 años y es tan segura como la cirugía convencional en los pacientes mayores de 80 años. Las ventajas de la LPC se pierden en los ultra-octogenarios a causa de una mayor incidencia de complicaciones medicas.

4.- La edad no puede ser un criterio para la elección de la vía del abordaje quirúrgico. El uso de la cirugía convencional en los pacientes mayores de 80 años podría considerarse en el caso de existir importantes comorbilidades cardiorrespiratorias, con el fin de limitar el posible efecto de traumatismo pulmonar relacionado con el abordaje LPC en este segmento de edad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* 2015, 136:359-86.
- [2] Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D: Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International agency for research on cancer: (<http://globocan.iarc.fr>); (Accessed January 2013), 2010.
- [3] Etxeberria J, Ugarte M, Goicoa T, Militino A: Age- and sex-specific spatio-temporal patterns of colorectal cancer mortality in Spain (1975-2008). *Population Health Metrics* 2014, 12:234-45.
- [4] Ribes J NM, Cleries R, Esteban L, Pareja L, Binefa G, Peris M, Fernández E, Borrás JM: Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2009, 21:92-100.
- [5] Bosetti C LF, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C: Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *International journal of cancer* 2011, 129:180–91.
- [6] Bejar L GM, Diaz V, Ramirez G, Lopez J, Cabanillas JL, Cayuela A: Incidence and mortality by colorectal cancer in Spain during 1951-2006 and its relationship with behavioural factors. *Eur J Cancer Prev* 2009, 18:436–44.
- [7] Ugarte MD EJ, Goicoa T, Ardanaz E: Gender-specific spatio-temporal patterns of colorectal cancer incidence in Navarre, Spain (1990-2005). *Cancer Epidemiology* 2012, 36:254–62.
- [8] Fernández E VC, González JR, Lucchini F, Negri E, Levi F: Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *European journal of cancer* 2005, 41:430-7.
- [9] Yancik R, Ries L: Review Cancer in older persons. Magnitude of the problem-how do we apply what we know? *Cancer* 1994, 74:1995–2003.
- [10] Boyle P LJ: ABC of colorectal cancer: epidemiology. *British medical journal* 2000, 321:805-8.
- [11] Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, Zallen DT, Calonge N, Ganiats TG, et al.: Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genetics in medicine* 2015, doi: 10.1038/gim.2014.188.
- [12] Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL: Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987, 93:1009-13.
- [13] Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ: The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *The British journal of surgery* 2002, 89:845-60.
- [14] Norat T LA, Ferrari P, Riboli E: Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *International journal of cancer* 2002, 98:241–56.

- [15] Larsson SC, Wolk A: Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007, 86:556–65.
- [16] Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J: Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet* 2000, 356:1300-6.
- [17] Boutron MC, Faivre J, Dop MC, Quipourt V, Senesse P: Tobacco, alcohol, and colorectal tumors: a multistep process. *American journal of epidemiology* 1995, 141:1038-46.
- [18] Rutten HJT, den Dulk M, Lemmens VEPP, van de Velde CJH, Marijnen CAM: Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *The Lancet Oncology* 2008, 9:494-501.
- [19] Manceau G, Karoui M, Werner A, Mortensen NJ, Hannoun L: Comparative outcomes of rectal cancer surgery between elderly and non-elderly patients: a systematic review. *The Lancet Oncology* 2012, 13:e525-e36.
- [20] Cottet V, Jooste V, Bouvier AM, Michiels C, Faivre J, Bonithon-Kopp C: Time trends in first-diagnosis rates of colorectal adenomas: a 24-year population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008, 27:950-9.
- [21] Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P: Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *European journal of cancer* 2006, 42:216-27.
- [22] Vasen HF, Tomlinson I, Castells A: Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2015, 12:88-97.
- [23] Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, Lu KH, Roach N, Limburg PJ: Hereditary colorectal cancer syndromes: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European society for medical oncology clinical practice guidelines. *Journal of clinical oncology* 2015, 33:209-17.
- [24] Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, Group EGW: Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology* 2013, 24 Suppl 6:vi73-80.
- [25] Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP: Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nature reviews Cancer* 2015, 15:181-94.
- [26] Zhang T, Boswell EL, McCall SJ, Hsu DS: Mismatch repair gone awry: Management of Lynch syndrome. *Critical reviews in oncology/hematology* 2015, 93:170-9.
- [27] Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WA, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJ, Kwint MP, Hoogerbrugge N, Nagtegaal ID, Ligtenberg MJ: Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014, 146:643-6 e8.

- [28] van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WW, Morsink FH, Lens S, Carvalho R, Giardiello FM, Offerhaus GJ: Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut* 2008, 57:623-7.
- [29] East JE, Saunders BP, Jass JR: Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 2008, 37:25-46.
- [30] Boursi B, Sella T, Liberman E, Shapira S, David M, Kazanov D, Arber N, Kraus S: The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *European journal of cancer* 2013, 49:3680-5.
- [31] Itzkowitz SH, Harpaz N: Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004, 126:1634-48.
- [32] Mpofo C, Watson AJ, Rhodes JM: Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004:CD000279.
- [33] Soetikno R, Sanduleanu S, Kaltenbach T: An atlas of the nonpolypoid colorectal neoplasms in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2014, 24:483-520.
- [34] Sebastian S, Hernandez V, Myrelid P, Kariv R, Tsianos E, Toruner M, Marti-Gallostra M, Spinelli A, van der Meulen-de Jong AE, Yuksel ES, Gasche C, Ardizzone S, Danese S: Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop. *Journal of Crohn's & colitis* 2014, 8:5-18.
- [35] Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM: Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *The Lancet* 1996, 348:1472-7.
- [36] Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, Dassonville F, Bonithon-Kopp C: Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004, 126:1674-80.
- [37] Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *The New England journal of medicine* 1993, 328:1365-71.
- [38] Van Leersum NJ, Snijders HS, Henneman D, Kolfschoten NE, Gooiker GA, ten Berge MG, Eddes EH, Wouters MW, Tollenaar RA, et al: The Dutch surgical colorectal audit. *European journal of surgical oncology* 2013, 39:1063-70.
- [39] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, 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. *The Lancet* 2008, 371:1007-16.

- [40] Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, Kunstlinger F, Mentha G, Nordlinger B, et al.: OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology* 2005, 23:7125-34.
- [41] Adam R: Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *The British journal of surgery* 2007, 94:129-31.
- [42] Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD: Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *The British journal of surgery* 2006, 93:872-8.
- [43] Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, Castaing D: Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Annals of surgery* 2011, 253:349-59.
- [44] Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, Gerstel E, Roth A, Majno PE, Mentha G: A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Annals of surgery* 2012, 256:772-8.
- [45] Harji DP, Griffiths B, Burke D, Sagar PM: Systematic review of emergency laparoscopic colorectal resection. *The British journal of surgery* 2014, 101:e126-33.
- [46] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Editors: *AJCC cancer staging manual (7th ed)*. New York, NY: Springer, 2010.
- [47] Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Pique JM, Delgado S, Campo E, Bordas JM, Taura P, Grande L, Fuster J, Pacheco JL, et al.: Short-term outcome analysis of a randomized study comparing laparoscopic vs open colectomy for colon cancer. *Surgical endoscopy* 1995, 9:1101-5.
- [48] Braga M, Vignali A, Gianotti L, Zuliani W, Radaelli G, Gruarin P, Dellabona P, Di Carlo V: Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Annals of surgery* 2002, 236:759-66.
- [49] Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM: The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Annals of surgery* 2008, 248:1-7.
- [50] Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ: Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *The Lancet Oncology* 2009, 10:44-52.
- [51] Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ, Dutch Colorectal Cancer G: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *The New England journal of medicine* 2001, 345:638-46.

- [52] Denost Q, Adam JP, Pontallier A, Celerier B, Laurent C, Rullier E: Laparoscopic total mesorectal excision with coloanal anastomosis for rectal cancer. *Annals of surgery* 2015, 261:138-43.
- [53] Slaney G: Results of treatment of carcinoma of the colon and rectum. *Modern trends in surgery* 1971, 3:69-89.
- [54] Milsom JW, de Oliveira O, Jr., Trencheva KI, Pandey S, Lee SW, Sonoda T: Long-term outcomes of patients undergoing curative laparoscopic surgery for mid and low rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum* 2009, 52:1215-22.
- [55] Heald RJ, Ryall RD: Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986, 1:1479-82.
- [56] Laurent C, Leblanc F, Wutrich P, Scheffler M, Rullier E: Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Annals of surgery* 2009, 250:54-61.
- [57] Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ: Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA surgery* 2013, 148:65-71.
- [58] Chen J, Wang DR, Yu HF, Zhao ZK, Wang LH, Li YK: Defunctioning stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis of five recent studies. *Hepato-gastroenterology* 2012, 59:1828-31.
- [59] Zhang XM, Wang Z, Ma SH, Zhou ZX: Advantages of laparoscopic abdominoperineal resection for anastomotic recurrence of rectal cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention* 2014, 15:4295-9.
- [60] Wong DC, Chung CC, Chan ES, Kwok AS, Tsang WW, Li MK: Laparoscopic abdominoperineal resection revisited: are there any health-related benefits? A comparative study. *Techniques in coloproctology* 2006, 10:37-42.
- [61] Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Group CIS: A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *The New England journal of medicine* 2015, 372:1324-32.
- [62] Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P: Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *The British journal of surgery* 2009, 96:982-9.
- [63] Arezzo A, Passera R, Salvai A, Arolfo S, Allaix ME, Schwarzer G, Morino M: Laparoscopy for rectal cancer is oncologically adequate: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Surgical endoscopy* 2014, 29:334-48.
- [64] Lujan J, Valero G, Biondo S, Espin E, Parrilla P, Ortiz H: Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surgical endoscopy* 2013, 27:295-302.

- [65] Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Trial ERG: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *The New England journal of medicine* 2006, 355:1114-23.
- [66] van Leersum NJ, Snijders HS, Wouters MW, Henneman D, Marijnen CA, Rutten HR, Tollenaar RA, Tanis PJ, Dutch Surgical Colorectal Cancer Audit Group: Evaluating national practice of preoperative radiotherapy for rectal cancer based on clinical auditing. *European journal of surgical oncology* 2013, 39:1000-6.
- [67] Maggiori L, Bretagnol F, Aslam MI, Guedj N, Zappa M, Ferron M, Panis Y: Does pathologic response of rectal cancer influence postoperative morbidity after neoadjuvant radiochemotherapy and total mesorectal excision? *Surgery* 2014, 155:468-75.
- [68] Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS: Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surgical laparoscopy & endoscopy* 1991, 1:144-50.
- [69] Phillips EH, Franklin M, Carroll BJ, Fallas MJ, Ramos R, Rosenthal D: Laparoscopic colectomy. *Annals of surgery* 1992, 216:703-7.
- [70] Chapman AE, Levitt MD, Hewett P, Woods R, Sheiner H, Maddern GJ: Laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review. *Annals of surgery* 2001, 234:590-606.
- [71] Cirocco WC, Schwartzman A, Golub RW: Abdominal wall recurrence after laparoscopic colectomy for colon cancer. *Surgery* 1994, 116:842-6.
- [72] Lacy AM, Delgado S, Garcia-Valdecasas JC, Castells A, Pique JM, Grande L, Fuster J, Targarona EM, Pera M, Visa J: Port site metastases and recurrence after laparoscopic colectomy. A randomized trial. *Surgical endoscopy* 1998, 12:1039-42.
- [73] Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study G: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *The New England journal of medicine* 2004, 350:2050-9.
- [74] Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM, group MCT: Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 365:1718-26.
- [75] Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM, Group COcLoORS: Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *The Lancet Oncology* 2005, 6:477-84.
- [76] Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, Frampton CM, Frizelle FA, Rieger NA, Smith JS, Solomon MJ, Stephens JH, Stevenson AR: Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Annals of surgery* 2008, 248:728-38.

- [77] Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, Lim SB, Lee TG, Kim DY, Kim JS, Chang HJ, Lee HS, Kim SY, Jung KH, Hong YS, Kim JH, Sohn DK, Kim DH, Oh JH: Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2010, 11:637-45.
- [78] Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, Visa J: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002, 359:2224-9.
- [79] Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS, Lai PB, Lau WY: Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004, 363:1187-92.
- [80] Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P: A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *Journal of the American College of Surgeons* 1998, 187:46-54.
- [81] Braga M, Frasson M, Zuliani W, Vignali A, Pecorelli N, Di Carlo V: Randomized clinical trial of laparoscopic versus open left colonic resection. *The British journal of surgery* 2010, 97:1180-6.
- [82] Tjandra JJ, Chan MK: Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal disease* 2006, 8:375-88.
- [83] Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, Nishiguchi Y, Maeda K, Hirakawa K: A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. *Journal of Cancer* 2012, 3:49-57.
- [84] Liang JT, Huang KC, Lai HS, Lee PH, Jeng YM: Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial. *Annals of surgical oncology* 2007, 14:109-17.
- [85] Moloo H, Mamazza J, Poulin EC, Burpee SE, Bendavid Y, Klein L, Gregoire R, Schlachta CM: Laparoscopic resections for colorectal cancer: does conversion survival? *Surgical endoscopy* 2004, 18:732-5.
- [86] Abraham NS, Byrne CM, Young JM, Solomon MJ: Meta-analysis of non-randomized comparative studies of the short-term outcomes of laparoscopic resection for colorectal cancer. *ANZ journal of surgery* 2007, 77:508-16.
- [87] Chan AC, Poon JT, Fan JK, Lo SH, Law WL: Impact of conversion on the long-term outcome in laparoscopic resection of colorectal cancer. *Surgical endoscopy* 2008, 22:2625-30.
- [88] Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, Jr., Hellinger M, Flanagan R, Jr., Peters W, Nelson H, Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study G: Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Annals of surgery* 2007, 246:655-62.

- [89] Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ: Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *The British journal of surgery* 2010, 97:1638-45.
- [90] Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller JM: Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD003145.
- [91] Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, Darzi AW, Heriot AG: Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Annals of surgical oncology* 2006, 13:413-24.
- [92] Ng SS, Leung KL, Lee JF, Yiu RY, Li JC, Hon SS: Long-term morbidity and oncologic outcomes of laparoscopic-assisted anterior resection for upper rectal cancer: ten-year results of a prospective, randomized trial. *Diseases of the colon and rectum* 2009, 52:558-66.
- [93] Instituto Nacional de Estadística: Estudios de población en España: (http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm); (Accessed December 2012), 2009.
- [94] Simmonds PD, Best L, George S, Baughan C, Buchanan R, Davis C, Fentiman I, Gosney M, Northover J, Williams C: Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *The Lancet* 2000, 356:968-74.
- [95] Psaila J, Bulley SH, Ewings P, Sheffield JP, Kennedy RH: Outcome following laparoscopic resection for colorectal cancer. *The British journal of surgery* 1998, 85:662-4.
- [96] Monson K, Litvak DA, Bold RJ: Surgery in the aged population: surgical oncology. *Archives of surgery* 2003, 138:1061-7.
- [97] Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J: Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005, 53:424-9.
- [98] Wanebo HJ, Cole B, Chung M, Vezeridis M, Schepps B, Fulton J, Bland K: Is surgical management compromised in elderly patients with breast cancer? *Annals of surgery* 1997, 225:579-86.
- [99] Diab SG, Elledge RM, Clark GM: Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2000, 92:550-6.
- [100] Fata F, Mirza A, Craig G, Nair S, Law A, Gallagher J, Ellison N, Bernath A: Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon carcinoma: a 10-year experience of the Geisinger Medical Center. *Cancer* 2002, 94:1931-8.
- [101] Schiphorst AH, Verweij NM, Pronk A, Hamaker ME: Age-related guideline adherence and outcome in low rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum* 2014, 57:967-75.
- [102] Scheidbach H, Schneider C, Hugel O, Yildirim C, Lippert H, Kockerling F: Laparoscopic surgery in the old patient: do indications and outcomes differ? *Langenbeck's archives of surgery* 2005, 390:328-32.

- [103] Hamaker ME, Schiphorst AH, Verweij NM, Pronk A: Improved survival for older patients undergoing surgery for colorectal cancer between 2008 and 2011. *International journal of colorectal disease* 2014, 29:1231-6.
- [104] Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA: Laparoscopic colorectal surgery confers lower mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis of 66,483 patients. *Surgical endoscopy* 2014, 29:322-33
- [105] She WH, Poon JT, Fan JK, Lo OS, Law WL: Outcome of laparoscopic colectomy for cancer in elderly patients. *Surgical endoscopy* 2013, 27:308-12.
- [106] Law WL, Chu KW, Tung PH: Laparoscopic colorectal resection: a safe option for elderly patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2002, 195:768-73.
- [107] Seshadri PA, Mamazza J, Schlachta CM, Cadeddu MO, Poulin EC: Laparoscopic colorectal resection in octogenarians. *Surgical endoscopy* 2001, 15:802-5.
- [108] Delgado S, Lacy AM, Garcia Valdecasas JC, Balague C, Pera M, Salvador L, Momblan D, Visa J: Could age be an indication for laparoscopic colectomy in colorectal cancer? *Surgical endoscopy* 2000, 14:22-6.
- [109] Chautard J, Alves A, Zalinski S, Bretagnol F, Valleur P, Panis Y: Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a matched case-control study in 178 patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2008, 206:255-60.
- [110] Ong ES, Alassas M, Dunn KB, Rajput A: Colorectal cancer surgery in the elderly: acceptable morbidity? *American journal of surgery* 2008, 195:344-8.
- [111] Frasson M, Braga M, Vignali A, Zuliani W, Di Carlo V: Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. *Diseases of the colon and rectum* 2008, 51:296-300.
- [112] Schiphorst AH, Pronk A, Borel Rinkes IH, Hamaker ME: Representation of the elderly in trials of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal disease* 2014, 16:976-83.
- [113] Abraham NS, Young JM, Solomon MJ: Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *The British journal of surgery* 2004, 91:1111-24.
- [114] Ergina PL, Gold SL, Meakins JL: Perioperative care of the elderly patient. *World J Surg* 1993, 17:192-8.
- [115] Chiappa A, Zbar AP, Bertani E, Biella F, Audisio RA, Staudacher C: Surgical outcomes for colorectal cancer patients including the elderly. *Hepatogastroenterology* 2001, 48:440-4.
- [116] Smith JJ, Lee J, Burke C, Contractor KB, Dawson PM: Major colorectal cancer resection should not be denied to the elderly. *European journal of surgical oncology* 2002, 28:661-6.

- [117] Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Gastmeier J, Ludwig K, Geissler S, Pross M, Gastinger I, Lippert H: Impact of age on the short-term postoperative outcome of patients undergoing surgery for colorectal carcinoma. *International journal of colorectal disease* 2002, 17:177-84.
- [118] Marks JH, Kawun UB, Hamdan W, Marks G: Redefining contraindications to laparoscopic colorectal resection for high-risk patients. *Surgical endoscopy* 2008, 22:1899-904.
- [119] Hermans E, van Schaik PM, Prins HA, Ernst MF, Dautzenberg PJ, Bosscha K: Outcome of colonic surgery in elderly patients with colon cancer. *Journal of oncology* 2010, 2010:865908.
- [120] Stewart BT, Stitz RW, Lumley JW: Laparoscopically assisted colorectal surgery in the elderly. *The British journal of surgery* 1999, 86:938-41.
- [121] Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Oya M, Konishi T, Fukuda M, Fujimoto Y, Ueno M, Yamaguchi T: Short-term outcomes of laparoscopic rectal surgery for primary rectal cancer in elderly patients: is it safe and beneficial? *Journal of gastrointestinal surgery* 2009, 13:1614-8.
- [122] Spivak H, Maele DV, Friedman I, Nussbaum M: Colorectal surgery in octogenarians. *Journal of the American College of Surgeons* 1996, 183:46-50.
- [123] Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Kitajima M: Short-term surgical outcomes of laparoscopic colonic surgery in octogenarians: a matched case-control study. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques* 2003, 13:95-100.
- [124] White SI, Wright D, Taylor CJ: A comparison of laparoscopic versus open rectal surgery in 114 consecutive octogenarians. *Colorectal disease* 2012, 14:e395-9.
- [125] Pawa N, Cathcart PL, Arulampalam TH, Tutton MG, Motson RW: Enhanced recovery program following colorectal resection in the elderly patient. *World J Surg* 2012, 36:415-23.
- [126] Tan KY, Konishi F, Kawamura YJ, Maeda T, Sasaki J, Tsujinaka S, Horie H: Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a case-control study of 15 years of experience. *American journal of surgery* 2011, 201:531-6.
- [127] Law WL, Choi HK, Ho JW, Lee YM, Seto CL: Outcomes of surgery for mid and distal rectal cancer in the elderly. *World J Surg* 2006, 30:598-604.
- [128] Mukai T, Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Ikeda A, Yamaguchi T: Outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in oldest-old patients. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques* 2014, 24:366-9.
- [129] Tominaga T, Takeshita H, Arai J, Takagi K, Kunizaki M, To K, Abo T, Hidaka S, Nanashima A, Nagayasu T, Sawai T: Short-term outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in oldest-old patients. *Digestive surgery* 2015, 32:32-8.

- [130] Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, Tominaga T, Oku Y, Nasu T, Yamaue H: Rectal cancer surgery in the elderly: analysis of consecutive 158 patients with stage III rectal cancer. *Langenbeck's archives of surgery* 2007, 392:549-58.
- [131] Lujan HJ, Plasencia G, Jacobs M, Viamonte M, 3rd, Hartmann RF: Long-term survival after laparoscopic colon resection for cancer: complete five-year follow-up. *Diseases of the colon and rectum* 2002, 45:491-501.
- [132] Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ: Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD003432.
- [133] Kennedy GD, Rajamanickam V, O'Connor E S, Loconte NK, Foley EF, Levenson G, Heise CP: Optimizing surgical care of colon cancer in the older adult population. *Annals of surgery* 2011, 253:508-14.
- [134] Sanoff HK, Bleiberg H, Goldberg RM: Managing older patients with colorectal cancer. *Journal of clinical oncology* 2007, 25:1891-7.
- [135] Schwandner O, Schiedeck TH, Bruch HP: Advanced age--indication or contraindication for laparoscopic colorectal surgery? *Diseases of the colon and rectum* 1999, 42:356-62.
- [136] Vallribera Valls F, Landi F, Espin Basany E, Sanchez Garcia JL, Jimenez Gomez LM, Marti Gallostra M, Salgado Cruz L, Armengol Carrasco M: Laparoscopy-assisted versus open colectomy for treatment of colon cancer in the elderly: morbidity and mortality outcomes in 545 patients. *Surgical endoscopy* 2014, 28:3373-3378.
- [137] Ikoma N, Itano O, Oshima G, Chiba N, Maeda S, Koyama Y, Aiko S, Kitagawa Y: Age-specific determinants of the safety of laparoscopic colectomy in elderly patients with colorectal cancer. *The American surgeon* 2014, 80:E105-7.
- [138] Hinoi T, Kawaguchi Y, Hattori M, Okajima M, Ohdan H, Yamamoto S, Hasegawa H, Horie H, Murata K, Yamaguchi S: Laparoscopic Versus Open Surgery for Colorectal Cancer in Elderly Patients: A Multicenter Matched Case-Control Study. *Annals of surgical oncology* 2015, 22:2040-50.
- [139] Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiet E, Moriya Y, et al: Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010, 147:339-51.
- [140] Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, Jung LD: Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. *Chest* 1996, 110:810-5.
- [141] Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, Jacobi KE: Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. *Journal of clinical anesthesia* 2001, 13:361-5.

[142] Sprung J, Gajic O, Warner DO: Review article: age related alterations in respiratory function - anesthetic considerations. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 2006, 53:1244-57.

[143] Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G: Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. British journal of anaesthesia 1991, 66:423-32.

[144] Zeng WG, Zhou ZX, Hou HR, Liang JW, Zhou HT, Wang Z, Zhang XM, Hu JJ: Outcome of laparoscopic versus open resection for rectal cancer in elderly patients. The Journal of surgical research 2015, 193:613-8.

[145] Soma T, Sugano M, Kawasaki C, Tsuji M, Fukui I: Colorectal resection in nonagenarians: Effectiveness of laparoscopic surgery. Asian journal of endoscopic surgery 2014, 7:222-6.