

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE

Ciclo 35

Settore Concorsuale: 06/C1 - CHIRURGIA GENERALE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/18 - CHIRURGIA GENERALE

APPLICAZIONE DI UN PROTOCOLLO ERAS NEL PAZIENTE
ONCO- GERIATRICO CANDIDATO A CHIRURGIA COLO-
RETTALE: ESPERIENZA DELLA CHIRURGIA GENERALE
DELL'OSPEDALE DI FAENZA

Presentata da: Giacomo Frascaroli

**Coordinatore
Dottorato**

Bianca Maria
Piraccini

Supervisore

Matteo Cescon

Co-supervisore

Gilberto Poggioli

Esame finale anno 2023

INDICE

1. INTRODUZIONE
2. FRAGILITÀ e ASSETTO NUTRIZIONALE
 - 2.1 Definizione
 - 2.2 Valutazione della fragilità
 - 2.3 Assetto nutrizionale
3. STUDIO CLINICO
 - 3.1 Metodi
 - 3.2 Protocollo ERAS
 - 3.3 Popolazione dello studio
 - 3.4 Analisi statistica
 - 3.5 Risultati
4. DISCUSSIONE
 - Conclusioni

APPENDICE

BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUZIONE

Il cancro del colon retto (CRC) rappresenta la terza neoplasia più diffusa al mondo. L'incidenza mondiale di CRC nel 2019 è stata di 1.931.590 nuovi casi, raggiungendo circa il 10% delle diagnosi tra tutte le neoplasie [1]. L'età media alla diagnosi di CRC è di 67 anni, il 56% delle diagnosi corrisponde a un pool di pazienti ≥ 65 anni, di questi il 31% ha un'età all'esordio clinico ≥ 75 anni. L'età media dei soggetti deceduti inseguito a riscontro di neoplasia del colon retto è 72 anni e coloro che muoiono sono quasi nella metà dei casi (45%) pazienti ≥ 75 anni, di questi ultimi il 21% è ≥ 85 anni [1]. Lo *screening* nel CRC viene eseguito principalmente in soggetti tra i 60 e 70 anni nonostante sia raccomandato già a partire dai 50 anni [2]; una grande porzione di pazienti con più di 80 anni ancora oggi accede alle cure in urgenza per complicazioni conseguenti a tale patologia; questo dato fa presupporre la mancanza di *screening* nel paziente anziano. Come descritto anche da Moreno et al. negli Stati Uniti soltanto il 4% delle diagnosi di CRC nei pazienti con più di 75 anni è formulato a seguito di un test di *screening*, ovvero la ricerca di sangue occulto fecale, mentre tra pazienti più giovani (range 50-75 anni) la stessa diagnosi si ottiene nel 14% dei casi [3]. Infatti la *U.S. Preventive Services Task Force* e l'*American Cancer Society* raccomandano di sottoporre la popolazione a test di *screening* per CRC fino al compimento del 75° anno di età (qualora l'aspettativa di vita dei singoli sia superiore a 10 anni), nondimeno di individuare quei pazienti tra 76 e 85 anni che possono beneficiare dello *screening* senza sviluppare potenziali complicanze legate a quest'ultimo [3,4].

Anche se a partire dai primi anni dopo il 2000 è stato descritto un calo di mortalità nei pazienti (soprattutto nella popolazione ≥ 85 anni) sottoposti a chirurgia per CRC, è ben evidente come nei dati della letteratura esistano differenze nel *management* del CRC a seconda dei gruppi di età [4]. Infatti nonostante la chirurgia sia il trattamento di prima scelta per CRC resecabili, si preferisce spesso evitarla nel paziente anziano rispetto ai soggetti più giovani. Oltre a ciò, dalla revisione della letteratura si evince che nel paziente ultraottantenne fino al 33% degli interventi chirurgici per CRC hanno un intento soltanto palliativo [5].

Inoltre nei soggetti sottoposti a chirurgia con intento curativo l'accesso ai trattamenti sistemici con finalità adiuvante (nella popolazione anziana con neoplasie in stadio avanzato) è di gran lunga inferiore rispetto alla compagine di pazienti più giovani [6].

In ultimo la popolazione anziana spesso è sotto-rappresentata nell'ambito di *trial* randomizzati controllati e di conseguenza è difficile ottenere raccomandazioni cliniche *evidence-based* da applicare al trattamento del CRC nell'anziano [7,8].

La chirurgia laparoscopica nel trattamento del CRC ha acquisito un'importanza crescente nel corso degli anni anche grazie ai benefici offerti a breve termine rispetto alla tecnica open: ad esempio in virtù dei minori tassi di complicanze post-operatorie, il più rapido recupero della funzionalità intestinale e una riduzione dei tempi di degenza intra-ospedalieri [9,10]. È stato inoltre dimostrato che la laparoscopia rappresenta uno strumento sicuro ed efficace per il trattamento della neoplasia del colon-retto nel paziente anziano [11]. Infatti si è osservato come i tassi di complicanza tra i pazienti sottoposti a chirurgia colo-rettale con approccio tradizionale risultino del 36% mentre calano fino al 25% tra coloro che sono stati operati per le medesime patologie con approccio laparoscopico. Tra i maggiori benefici della metodica mini-invasiva si è osservato un'incidenza inferiore di delirio post-operatorio, di infezione del sito chirurgico e di infezione d'organo, in particolare di polmoniti [12].

All'inizio di questo secolo un chirurgo danese Henrik Kehlet [13] propose un sistema rivoluzionario nella gestione del paziente sottoposto a chirurgia colica. L'anestesia non si basava su farmaci oppioidi *long-acting* per via endovenosa e su gas inalatori, ma sull'utilizzo di un catetere epidurale per l'analgesia e di un'anestesia completamente endovenosa. Il malato non veniva mantenuto a digiuno nel periodo peri-operatorio, anzi veniva rialimentato precocemente. Il gruppo di lavoro danese suggeriva una chirurgia laparoscopica associata all'utilizzo non routinario di cateteri vescicali, drenaggi chirurgici e sondino naso-gastrico, così come la messa in pratica di azioni per evitare l'allettamento post-operatorio, favorendo una mobilitazione precoce della persona assistita. L'insieme di queste procedure riduceva lo stress del paziente in termini metabolici, fisici ed emotivi, diminuendo così la durata della degenza a 2-3 giorni dopo un intervento di resezione colica. Il gruppo danese chiamò questo nuovo percorso Fast-Track. L'insieme di queste azioni si è evoluto nel tempo nel concetto denominato ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) [14].

Nel corso degli anni a partire dal 2000 numerosi protocolli ERAS (*Enhanced recovery after Surgery*) sono stati proposti nell'ambito di diverse discipline chirurgiche. Questo processo di adozione e sviluppo dell'ERAS è scientificamente riconosciuto, infatti i dati della letteratura mostrano come, tramite la riduzione dello stress chirurgico, i suddetti protocolli siano stati in grado di diminuire il tasso di complicanze e soprattutto i tempi di degenza postoperatoria. In alcuni campi della chirurgia addominale, come la chirurgia colo-rettale, vi è una forte evidenza circa la validità dell'ERAS [15].

Il fondamento cardine dei diversi protocolli ERAS proposti negli anni è riconducibile principalmente alla riduzione dello stress peri-operatorio, quest'ultimo può essere perseguito attraverso il miglioramento della gestione del dolore, la riduzione dei tempi di digiuno peri-operatori, quindi una rialimentazione precoce, oltre alla rapida ripresa della mobilizzazione [14-16].

Al fine di perseguire questi obiettivi si è assistito a un processo di innovazione nella gestione del malato chirurgico: la multidisciplinarietà dell'approccio. Tutte le decisioni clinico terapeutiche vengono prese da un team composto da anestesisti, chirurghi, infermieri, dietologi, farmacisti ospedalieri e fisioterapisti. In questa logica il malato non è oggetto dei trattamenti a cui è sottoposto, ma è parte integrante ed attiva del processo di cura. Affinché il paziente sia realmente "attore" del processo di cura è necessario un attento *counseling* preoperatorio da parte di tutti i professionisti coinvolti (infermieri, medici, nutrizionisti, psicologi, fisioterapisti...) per illustrare e chiarire ogni azione del percorso terapeutico, con l'obiettivo di aumentare l'*engagement* dei pazienti. In ultimo il *counseling* è fondamentale per selezionare correttamente i pazienti candidabili a questo tipo di protocollo.

Recenti dati di letteratura suggeriscono che un'attenta valutazione dell'assetto nutrizionale preoperatorio e l'utilizzo dell'immunonutrizione¹ in previsione di interventi di chirurgia maggiore siano efficaci nel ridurre il tasso di complicanze postoperatorie e la durata della degenza [17]; per tale motivo anche l'immunonutrizione è ormai parte integrante del percorso ERAS [14].

¹ Con immunonutrizione si intende la possibilità di modificare l'attività del sistema immunitario attraverso la somministrazione di specifici nutrienti [20]

I protocolli ERAS dovrebbero rivolgersi a quei pazienti che potrebbero beneficiarne maggiormente, per questo motivo la popolazione anziana candidata a chirurgia per tumore del colon-retto dovrebbe rappresentare il bersaglio ideale poiché nella pratica quotidiana oltre la metà dei pazienti che trattiamo per questa patologia hanno più di 70 anni. Alcuni studi hanno dimostrato che l'applicazione di ERAS in questa popolazione di pazienti è possibile, tuttavia riportano molti dubbi e difficoltà nell'implementazione dei protocolli, infatti gli effetti dell'ERAS in questo gruppo selezionato di pazienti non trovano risultati così consistenti in letteratura [18,19].

Sebbene la comunità scientifica utilizzi il termine anziano già a partire dal 65° anno, frequentemente l'età anagrafica non corrisponde a quella biologica [20,21]; spesso a una età più avanzata non corrisponde la presenza di fragilità o di comorbidità. Alcuni autori associano al paziente anziano maggiore incidenza di ileo post-operatorio, peritonite/shock settico, ascessi pelvici, infine il recupero post-operatorio dell'anziano è gravato da un maggiore *time to first flatus* e un più lento ripristino della funzione intestinale [22]. Tuttavia in altri casi, come nello studio multicentrico del *Colon/Rectum Cancer Working Group* che include 19.080 pazienti affetti da CRC, è stato dimostrato che il tasso di complicanze post-operatorie non è superiore nei pazienti anziani (≥ 80 anni) rispetto ai più giovani [23].

Al fine di stabilire il rischio chirurgico nei pazienti anziani, i risultati post-operatori stratificati per età sono stati ampiamente analizzati; alcuni studi hanno quindi esaminato le complicanze e la mortalità a breve termine al variare dell'età [24,25].

Nonostante tra i risultati a breve termine dopo chirurgia per CRC siano stati raggiunti dei tempi di degenza accettabili anche nella popolazione anziana, questi soggetti rappresentano un gruppo estremamente eterogeneo, più incline a sviluppare complicanze tardive che minacciano la sopravvivenza oltre i 30 giorni dall'intervento [26,27].

Nell'esperienza di Dekker et. al viene descritto un aumento significativo della mortalità a un anno dopo intervento curativo di chirurgia coloretale nei soggetti anziani, mentre invece coloro che superano la soglia del primo anno mostrano sopravvivenze *cancer-related* sovrapponibili a quelle dei pazienti anziani [28]. Tale aumento della mortalità riguarda prevalentemente pazienti con comorbidità, malattie in fase più avanzata, interventi in urgenza e coloro che hanno sviluppato complicanze post-operatorie, raggiungendo tassi del 30% nei soggetti ad alto rischio [29].

Attualmente il trattamento di pazienti anziani affetti da CRC rappresenta una delle sfide della medicina moderna, sempre più personalizzata, in costante ricerca di equilibrio tra l'*overtreatment* del paziente fragile e la volontà di evitare un intervento chirurgico per ragioni unicamente anagrafiche [30,31].

Le conseguenze dell'applicazione di protocolli ERAS in pazienti di età ≥ 70 anni sottoposti a intervento di chirurgia colo-rettale sono già state indagate in passato. Ad esempio lo studio retrospettivo di Tejedor et al. ha confrontato i risultati con un insieme di pazienti coevi secondo protocolli peri-operatori convenzionali [33, 34].

Lo scopo di questo studio clinico prospettico è stato valutare l'impatto dell'utilizzo sistematico di ERAS nei pazienti anziani sottoposti a chirurgia coloretale nell'ambito dell' U.O. Chirurgia Generale dell'Ospedale degli Infermi di Faenza (RA).

2. FRAGILITÀ e ASSETTO NUTRIZIONALE

Nel corso dell'ultimo secolo i progressi in campo medico e di salute pubblica hanno prodotto un aumento dell'aspettativa di vita di quasi due volte [35]. Circa l' 8.5% della popolazione mondiale ha più di 65 anni e questo incremento è destinato a raggiungere il 16.7% entro il 2050 [36].

Molti problemi di salute sono legati al processo di invecchiamento, ad esempio le malattie croniche, le infezioni, la presenza di disabilità, le cadute e i disturbi cognitivi [36]. Sfortunatamente gli anziani fragili hanno anche maggiore probabilità di non poter accedere alle cure di base, di essere istituzionalizzati, di incorrere in complicanze iatrogene, di avere un peggioramento della qualità di vita e di morire precocemente [37-40]. Un rischio aumentato di eventi avversi si verifica anche in coloro che non presentano comorbidità [37]. Per tale motivo l'adozione di strategie di prevenzione e cura della fragilità rappresenta una soluzione in grado di ridurre il carico che questa condizione esercita sia a livello individuale che collettivo, in termini di salute pubblica.

2.1 DEFINIZIONE

In risposta al crescente interesse in ambito scientifico, il termine fragilità (*frailty*) è stato introdotto nella ricerca PubMed Medline Search Heading (MeSH) nel gennaio 2018 [41-43].

Con fragilità si intende una condizione clinica connessa all'invecchiamento caratterizzata dal deterioramento delle capacità fisiologiche di diversi organi o sistemi che produce un'aumentata suscettibilità agli agenti stressanti [37,40-43]. In presenza di un evento stressante, ad esempio l'esordio acuto di una malattia, nell'individuo fragile si assiste ad un rapido peggioramento della capacità di svolgere le proprie funzioni. Quindi ogni intervento per prevenire o rallentare lo sviluppo della fragilità, prima che produca un declino sostanziale delle capacità funzionali individuali, riveste un'importanza cruciale per chi si occupa di politica e assistenza sanitaria.

In linea generale la *frailty* è uno stato che può essere presente prima dell'insorgenza di una disabilità o può essere coesistente alla disabilità stessa [40,41]. La fragilità è anche una condizione dinamica costituita da una sorta di continuum tra *fit* e *frail* all'interno del quale un individuo è in grado di spostarsi in entrambe le direzioni nel tempo. Allo stesso modo la fragilità è potenzialmente reversibile, così come il deterioramento funzionale a cui è associata, è anch'esso un handicap potenzialmente evitabile [44].

Nella maggior parte dei casi la comparsa di fragilità comincia dopo il 65° anno, anche se non tutti gli adulti la sviluppano, nemmeno in età avanzata. Nello specifico in campo geriatrico si sta diffondendo l'utilizzo di strumenti per misurare la frailty a scopo prognostico [45-47].

Nel corso delle ultime due decadi si è assistito ad un enorme progresso strategico nel management della fragilità. Gli screening di fragilità costituiscono uno strumento di prognosi in diversi ambiti medici: per il dosaggio dei chemioterapici, le procedure cardiologiche e per gli interventi di chirurgia generale [45,46,48]. Nelle strutture assistenziali per lungodegenti questi test possono essere utilizzati per classificare la gravità della fragilità, identificando così gli individui che potrebbero beneficiare maggiormente di un approccio palliativo e di una disposizione anticipata di trattamento e pianificazione condivisa delle cure [49].

2.2 VALUTAZIONE DELLA FRAGILITÀ

Esistono molti strumenti di valutazione per stratificare il rischio operatorio e individuare i campi di intervento ad esempio per la preabilitazione²; a prescindere dal metodo scelto nell'anziano una valutazione sistematica è fondamentale. Occorre infatti definire se il paziente è in condizioni di poter affrontare un intervento, scegliere la tipologia di intervento chirurgico più indicata e definire i parametri che possono essere corretti nel periodo pre-operatorio [50-54]. Le informazioni che sarà indispensabile raccogliere nella fase di studio riguardano prevalentemente lo stato cognitivo (quindi anche

² Con preabilitazione si intende un'azione multidisciplinare che sfrutta il periodo perioperatorio per prevenire e attenuare il declino funzionale e le possibili ripercussioni sull'organismo conseguenti all'intervento chirurgico programmato [55].

indagando eventuali episodi di delirium), il grado di indipendenza e le condizioni di vita, la deambulazione e l'assetto nutrizionale. La co-esistenza di fattori ambientali e di malattie organo-specifiche non consentono l'identificazione di un unico strumento per la stratificazione del rischio per questi pazienti. Proprio per tale motivo non esiste un metodo standardizzato per la valutazione della fragilità nei vari studi di letteratura sull'argomento, né è stato chiarito se i risultati di tali test producano dei cambiamenti nella scelta terapeutica, sia essa chirurgica o oncologica [56].

Alcuni score tra i più diffusi e rapidamente acquisibili sono:

- **ADL – KATZ-index** esplora e misura il grado di indipendenza nello svolgere azioni quotidiane come vestirsi, lavarsi, mangiare, deambulare o la continenza fecale e urinaria. Un punteggio inferiore a 5 è considerato indicativo di fragilità [57];
- **CACI** (*Charlson Age Comorbidity Index*) è un indice sintetico che esprime il carico di comorbidità dei pazienti stratificato per età. Un valore ≥ 7 è indice di policomorbidità che costituisce un rischio per fragilità [58];
- **fTRST** (*Flemish Triage Risk Screening Tool*) considera la presenza di 5 variabili ovvero la presenza di disturbi cognitivi, la situazione abitativa/famigliare, farmacoterapia ≥ 5 medicine, ricoveri negli ultimi 6 mesi, difficoltà alla deambulazione o episodi di caduta a terra negli ultimi 3 mesi. Per un punteggio ≥ 2 i pazienti vengono considerati fragili [59];
- **ECOG-PS** (*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*) valuta le condizioni generali e la performance del paziente espresso con un valore tra 0 e 5, i valori ≥ 2 sono indicativi di decadimento delle condizioni generali [60].
- **Timed up and Go** (TUG) esprime il tempo impiegato dal paziente in posizione seduta per alzarsi dalla sedia e percorrere 3 metri e tornare a sedere. Un tempo superiore a 20 secondi è indicativo di fragilità [61].
- **Mini-COG** esplora lo stato cognitivo attraverso la capacità di memorizzare delle parole e di disegnare degli oggetti di uso comune (ad esempio l'ora sull' orologio), il punteggio complessivo può variare da 0 a 5, coloro che

ottengono un valore tra 0 e 2 sono pazienti con deficit cognitivo quindi fragili [62,63];

- **Geriatric-8 (G8)** contiene 8 domande a risposta multipla che riguardano: appetito, perdita di peso, deambulazione, BMI, polifarmacoterapia, stato di salute percepito, età suddivisa in categorie. Il punteggio complessivo può variare da 0 a 17 e un valore ≤ 14 è considerato prognostico per fragilità [64].

I pazienti con screening positivo vengono di consueto avviati a valutazione multidimensionale geriatrica con esecuzione di *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) che include una valutazione più approfondita di comorbidità, ADL, IADL, stato nutrizionale (calcolato mediante il *mini nutritional assessment short form – MNA-SF*), la presenza di deficit cognitivi (attraverso l'esecuzione del *mini mental state examination – MMSE*), la presenza di disordini neuropsicologici viene indagata tramite la somministrazione di un'intervista semi-strutturata [65]. Al termine della valutazione i pazienti vengono suddivisi in 3 categorie: *fit, vulnerable e frail* in accordo con quanto descritto dalla *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) [66,67].

2.3 ASSETTO NUTRIZIONALE

L'assetto nutrizionale fa parte di quelle valutazioni su cui si è investito maggiormente nella strategia di una ottimizzazione preoperatoria dei pazienti, nell'anziano riveste un'importanza ancora maggiore. I tassi di malnutrizione in questa popolazione si attestano al 5.8% nelle comunità, 13.8% nelle case di riposo, 38.7% negli ospedali e raggiungono il 50.7% nei centri di riabilitazione [68]. La malnutrizione si associa ad un rischio aumentato di complicanze post-operatorie come infezioni, deiscenza di ferita, *leak* anastomotico e un aumento dei tempi di degenza per i pazienti sottoposti a chirurgia elettiva sull'apparato digerente [69].

Dalla revisione di van Stijn et al. è emersa una larghissima eterogeneità tra i parametri per valutare lo status nutrizionale pre-operatorio e i risultati post-chirurgici [70]. Soltanto due sono i fattori significativi preoperatori in grado di predire l'*outcome*: il valore di albumina sierica e una perdita di peso corporeo superiore al 10% nel corso degli ultimi 6 mesi [70]. Recentemente un

nomogramma estratto da un database di 10,392 anziani dell' *American College of Surgeons National Surgical Quality Program*, ha confermato che la perdita di peso corporeo è statisticamente responsabile di deiscenza anastomotica in seguito a chirurgia per CRC [71].

Le linee guida dell'*American College of Surgeons* e dell'*American Geriatrics Society* raccomandano che tutti i pazienti effettuino una valutazione nutrizionale che indaghi il calo ponderale nel corso dell'ultimo anno, misuri il BMI, pre-albumina e albumina. Così i pazienti che nel pre-operatorio risultano malnutriti, vengono sottoposti a visita nutrizionistica e se possibile posticipano l'esecuzione dell'intervento chirurgico allo scopo di migliorare l'assetto nutrizionale [72].

3. STUDIO CLINICO

3.1 METODI

Lo studio presentato è di tipo prospettico osservazionale monocentrico in cui abbiamo raccolto e analizzato i dati provenienti dal reparto di Chirurgia Generale dell'Ospedale degli Infermi di Faenza (RA), più in particolare sono stati esaminati i pazienti sottoposti a resezione colo-rettale per neoplasia tra febbraio 2021 e luglio 2022, ovvero coloro che sono stati operati nel periodo in cui ho preso servizio in questo ospedale.

L'approvazione per l'esecuzione dello studio è stata ottenuta dal comitato etico dell'azienda.

In accordo con la Società Internazionale di Oncologia Geriatrica (SIOG), abbiamo considerato i pazienti di età uguale o superiore a 70 anni come anziani [2].

Si tratta di una serie di 104 pazienti consecutivi operati in regime di elezione o di urgenza differibile³ trattati in modo sistematico secondo il protocollo ERAS utilizzato nella nostra unità operativa.

Criteri di inclusione: pazienti con età ≥ 70 anni sottoposti a intervento chirurgico con intento sia curativo che palliativo per neoplasia maligna del colon-retto. Nessuna distinzione di approccio operatorio, laparotomico o mini-invasivo.

Criteri di esclusione: pazienti sottoposti a intervento chirurgico in regime d'urgenza o che non sono considerati arruolabili a una gestione peri-operatoria che rispetti i principi ERAS. Tipicamente coloro che per inabilità psichica o motoria sono considerati soggetti incapaci di seguire il protocollo, ad esempio per grave demenza, disturbi psichiatrici non controllati, esiti maggiori post-ictus con residua totale o quasi-totale dipendenza nelle ADL.

³ Per urgenza differibile intendiamo quei casi che inseguito a presentazione clinica urgente, tipicamente per il manifestarsi di una problematica occlusiva o talvolta emorragica, non richiedono un trattamento chirurgico immediato ma dopo una breve fase di risoluzione o palliazione della problematica stessa.

Per ogni paziente abbiamo registrato i dati demografici, caratteristiche cliniche rilevanti (malattie cardiovascolari, polmonari, diabete, tabagismo), screening di fragilità, dettagli operatori, eventuale degenza in terapia intensiva, complicanze ed eventuali re-interventi, durata del ricovero o trasferimento in caso di istituzionalizzazione.

Un sospetto di leak anastomotico è stato posto alla comparsa di dolore o tensione addominale, associato o meno a rialzo termico $>38^{\circ}\text{C}$ a partire dalla II giornata post-operatoria, o in presenza di alterazioni laboratoristiche con rialzo della PCR superiore a 200 mg/L. In presenza di tale sospetto i pazienti sono stati sottoposti a TC addome con mezzo di contrasto, in caso di riscontro strumentale di falce d'aria libera endoperitoneale, versamento fluido o di coefficienti aerei in sede peri-anastomotica, è stata posta diagnosi di deiscenza dell'anastomosi. In base alle condizioni cliniche dei malati abbiamo impostato un trattamento talora conservativo mediante digiuno, terapia antibiotica ad ampio spettro e monitoraggio clinico-laboratoristico evolutivo, oppure chirurgico mediante toilette addominale e confezionamento di stomia derivativa.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio era valutare l'efficacia dell'applicazione di ERAS in questa tipologia di pazienti, i risultati a breve termine: le complicanze peri-operatorie, i re-interventi, i tempi di degenza, gli eventuali re-ingressi e la sopravvivenza a breve termine. Per ogni paziente sono state registrate le complicanze secondo la classificazione di Clavien-Dindo [73].

Secondariamente abbiamo confrontato i risultati ottenuti con quelli di una popolazione di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico nel corso dello stesso periodo in oggetto, per le medesime patologie, rispettando gli stessi criteri di selezione ma di età $<$ a 70 anni.

Il *follow-up* è terminato a novembre 2022, successivamente abbiamo confrontato tra i due gruppi le variabili sopra citate.

3.2 PROTOCOLLO ERAS

Il protocollo ERAS adattato alle esigenze della nostra azienda prevede (vedi tabella 1):

- Dieta solida fino a 6 ore prima dell'intervento chirurgico e dose carico di maltodestrine per os 2 ore prima della sala operatoria, antibiotico-profilassi con Rifaximina e Metronidazolo per os il giorno prima dell'intervento, profilassi tromboembolica;
- Analgesia con TAPP block e terapia antidolorifica post-operatoria ad orari con Paracetamolo ogni 8 ore e Ketorolac ogni 12 ore; terapia di salvataggio con Meperidina 50 mg ripetibile ogni 12 ore;
- Restrizione fluidi endovenosi (max 1500 ml il giorno dell'intervento);
- Prevenzione PONV e somministrazione di Metoclopramide ogni 12 ore nel post-operatorio;
- Approccio chirurgico mini-invasivo e utilizzo non routinario di drenaggio addominale nei pazienti sottoposti a resezione colica. In caso di resezione di retto con TME (no PME), viene posizionato sempre un drenaggio nello scavo pelvico;
- Prevenzione dell'ipotermia mediante coperta termica, infusione di liquidi e CO2 riscaldata;
- Controllo della glicemia intraoperatorio ed eventuale correzione dell'iperglicemia;
- Rimozione del sondino naso gastrico al termine della procedura;
- Rimozione del catetere vescicale al termine della procedura, nei pazienti sottoposti a resezione di retto il catetere viene mantenuto in sede fino alla II giornata post-operatoria;
- Rialimentazione con dieta semiliquida il giorno dell'intervento e dieta solida (se tollerata) in I giornata post-operatoria;
- Mobilizzazione a partire da 2 ore dopo l'intervento (seduta coi piedi fuori dal letto), vitto al tavolo in I giornata post-operatoria. Posizione seduta per 4 ore e camminata in reparto per 1-2 ore (con utilizzo di deambulatore nel paziente anziano)
- Ginnastica respiratoria con TriFlow per 10 atti respiratori ogni ora a partire dalla I giornata post-operatoria

Criteria di dimissione come riportato in tabella 2.

3.3 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Durante il periodo analizzato sono stati operati per patologia oncologica 104 pazienti di età ≥ 70 anni (gruppo 1), di questi il 50.0% sono uomini; l'età media del campione è di 79.4 ± 5.7 .

Nello stesso periodo analizzato 82 pazienti di età < 70 anni (gruppo 2) sono stati operati per le medesime patologie, di cui 61 (74.4%) uomini, l'età media in questo caso è 57.1 ± 9.1 ($p < 0.001$).

Il BMI medio risulta rispettivamente di 26.3 ± 4.2 nel gruppo 1 e 27.0 ± 4.6 nel gruppo 2 ($p = 0.356$); il Charlson Age Comorbidity Index che (CACI) differisce tra i due campioni analizzati, nel gruppo 1 corrisponde a 6 ± 1.7 , invece nel gruppo 2 risulta 3.8 ± 1.5 ($p < 0.001$). Ugualmente la terapia domiciliare continuativa, espressa in numero di farmaci assunti è differente, nei pazienti più anziani la media delle medicine è 4.3 ± 2.9 mentre nel gruppo 2 corrisponde a 2.6 ± 3.2 ($p < 0.001$).

Nel gruppo 1 la localizzazione del tumore primitivo è risultata più frequentemente (60.6%) nel colon con 63 casi, i restanti 41 pazienti (39.4%) erano affetti da tumore del retto. Nel gruppo 2 invece la localizzazione del primitivo è risultata più frequente nel retto (54.9%) che al colon (45.1%), rispettivamente in 45 e 37 pazienti ($p = 0.039$).

Come già detto l'approccio all'intervento è stato sempre laparoscopico in entrambi i gruppi, in 1 caso (1.2%) si è dovuti procedere a conversione in laparotomia nei pazienti del gruppo < 70 anni ($p = 1.000$).

Come prevedibile la maggioranza dei casi del gruppo 1 sono classificati ASA III (57.7%), per contro nel gruppo 2 sono più rappresentati i soggetti ASA I-II (61.1%); per contro oltre un terzo dei soggetti restanti sono classificati rispettivamente ASA I-II nel gruppo 1 (38.4%) e ASA III nel gruppo 2 (39.0%). Tra i soggetti della popolazione più anziana sono presenti anche 4 casi a cui è stato assegnato ASA IV (3.8%); le differenze per questa variabile tra le popolazioni assumono un valore statisticamente significativo ($p < 0.001$). Il dettaglio dei dati demografici e delle caratteristiche delle popolazioni è stato riportato alla tabella 3.

Tutti i pazienti con diagnosi di tumore solido vengono discussi in ambito multidisciplinare durante un incontro settimanale a cui partecipano chirurghi, oncologi, onco-geriatri, radiologi, gastroenterologi, radioterapisti e infermiere *case manager*. Per ogni caso viene definito l'iter terapeutico e l'eventuale necessità di indagini

supplementari. Successivamente il paziente viene convocato per una visita congiunta (chirurgica e oncologica) in cui si discute il futuro programma, cominciando a illustrare i principi dell'ERAS con i pazienti giudicati arruolabili. In particolare viene spiegata la necessità di cessare alcune abitudini come quella tabagica o il consumo di bevande alcoliche. Infine durante il colloquio, gli operandi vengono esortati a compiere attività fisica quotidiana come 30 minuti di camminata mattina e pomeriggio.

In tale occasione l'infermiere *case manager* sottopone ogni paziente over 70 a *screening di fragilità* allo scopo di individuare tutti i soggetti a rischio che verranno quindi inviati per una visita multidimensionale allo specialista geriatra. La finalità dello screening è definire i soggetti *fit* e quelli con criteri aumentati di fragilità, quindi poter adottare gli accorgimenti che in questa categoria di malati possono contribuire a ridurre l'insorgenza di complicanze peri-operatorie. Alcuni esempi possono essere:

- 1) modifica della terapia farmacologica domiciliare in caso di medicine ridondanti e/o poli-farmacoterapia;
- 2) correzione di abitudini sbagliate che concorrono a creare disturbi del sonno, eventualmente sospendendo farmaci che possono favorire l'insorgenza di delirio;
- 3) correzione di eventuali alterazioni elettrolitiche, anemia o diabete misconosciuto;
- 4) in caso di soggetti soli o privi di *caregiver* abile o disponibile ad occuparsi dell'anziano durante il percorso di cura, viene incaricato un assistente sociale.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti da un membro dell'equipe con esperienza chirurgica mini-invasiva di oltre 100 casi in qualità di primo operatore; nel caso la procedura sia stata eseguita da un chirurgo con esperienza minore, questo è sempre stato assistito da un chirurgo esperto. Nella nostra pratica clinica non vi sono condizioni preoperatorie che pregiudichino un approccio laparoscopico, in corso di intervento si opterà per conversione laparotomica in caso di impossibilità tecnica a procedere o per ragioni di sicurezza. Per tutti i casi eseguiti con metodica mini-invasiva si è trattato di intervento puramente laparoscopico, non video-assistito, né *hand-assisted* o robotico.

Nel corso del periodo esaminato tutte le anastomosi sono state eseguite con tecnica intracorporea. Il ripristino della continuità intestinale nei pazienti sottoposti ad emicolectomia destra si è ottenuto mediante confezionamento di anastomosi latero-laterale meccanica isoperistaltica, nei pazienti sottoposti a emicolectomia sinistra o resezione di retto, mediante confezionamento di anastomosi termino-terminale trans-

anale meccanica sec. *Knight-Griffen*, o manuale in caso di resezioni ultra-basse. Nei pazienti affetti da tumore del colon trasverso distale o della flessura splenica, qualora un'anastomosi trans-anale meccanica non risultasse tecnicamente eseguibile, è stata eseguita un'anastomosi latero-laterale meccanica isoperistaltica. Nella serie di pazienti che presentiamo la breccia d'accesso della suturatrice lineare è stata chiusa con una sutura continua in duplice strato di monofilamento riassorbibile monofilamento autobloccante, V-Loc 3/0™. Nei pazienti affetti da tumore del retto per cui era stata pianificata l'esecuzione di una TME, l'intervento è stato eseguito con approccio sincrono, per via addominale con tecnica laparoscopica e per via trans-anale mediante ta-TME con utilizzo di Gelpoint path™ e AirSeal™.

Normalmente l'estrazione del pezzo operatorio avviene mediante un'incisione sovrapubica di circa 5 cm sec. *Pfannenstiel*; nel caso in cui il paziente presenti una pregressa laparotomia, l'estrazione dello *specimen* avviene attraverso una mini re-laparotomia in corrispondenza della precedente incisione.

3.4 ANALISI STATISTICA

L'analisi dei dati è stata eseguita con l'utilizzo del *software SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Science, Inc., Chicago, IL)*. Le variabili continue sono state analizzate utilizzando il *T-student* test, mentre per le variabili categoriche abbiamo utilizzato il Test esatto di Fisher. I risultati sono espressi come media \pm deviazione standard, le differenze sono state considerate significative se $p < 0.05$.

3.5 RISULTATI

Analizzando i risultati delle procedure eseguite (si riporta dettaglio nella tabella 4) si osserva che in entrambi i gruppi oltre due terzi dei pazienti (gruppo 1 = 65.4% e gruppo 2 = 67.0%) non hanno sviluppato alcuna complicanza post-operatoria a breve termine ($p=0.880$). Tra coloro in cui si sono verificate complicazioni, 35 pazienti del gruppo 1 e 27 del gruppo 2, nella quasi totalità dei casi si è trattato di complicanze a basso impatto clinico, classificate di grado I e II, rispettivamente in 33 (gruppo 1) e 23 casi (gruppo 2) che corrispondono quindi al 31.7% e 28.0% delle due coorti ($p=0.389$). Non abbiamo

registrato differenze statisticamente significative neanche analizzando le complicanze con impatto clinico maggiore, che sono infatti risultate del 1.9% tra i soggetti più anziani e 4.9% nel gruppo di controllo ($p=0.389$). In seguito a diagnosi di leak anastomotico, verificatosi nel 3.8% dei casi del gruppo 1 (4 pazienti) e nel 4.9% dei casi del gruppo 2 (4 pazienti), quindi senza registrare differenze tra i due gruppi ($p=0.733$), si è dovuto procedere a re-intervento soltanto nel 1.0% tra i soggetti più anziani (1 caso) e nel 3.6%, ovvero in 3 casi nel gruppo 2 ($p=0.322$).

Come già illustrato in precedenza il trattamento di un leak anastomotico è variabile in base all'impatto clinico, all'entità del leak, alla presenza o meno di una derivazione intestinale a monte dell'anastomosi.

Nella serie che abbiamo analizzato, il paziente del gruppo 1 che è stato rioperato per deiscenza anastomotica era stato sottoposto a emicolectomia sinistra con PME. In corso di intervento è stata confezionata un'ileostomia escludente mantenendo in sede l'anastomosi colo-rettale.

I 3 pazienti rioperati nel gruppo di controllo avevano sviluppato in due casi una fistola anastomotica dell'anastomosi colo-rettale dopo resezione di retto, una paziente era una donna di 40 anni sottoposta a resezione di retto con ta-TME e anastomosi colo-rettale senza ileostomia di protezione in quanto priva di fattori di rischio e non sottoposta a trattamento neoadiuvante radio-chemioterapico. In corso di re-intervento è stata confezionata una ileostomia escludente. Un altro paziente del gruppo di controllo che invece era stato sottoposto a resezione di retto con ta-TME e confezionamento di ileostomia di protezione dopo terapia neoadiuvante preoperatoria ha sviluppato in III GPO un distacco anastomotico parziale, è stato sottoposto a revisione chirurgica dell'anastomosi con approccio trans-anale.

Per quasi un quarto pazienti del gruppo 1 (23.1%) era stato pianificato un ricovero post-operatorio in terapia intensiva post-operatoria (Planned ICU), questo numero chiaramente risulta significativamente inferiore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (8.2%, $p=0.084$). A fronte di questa diversa pianificazione perioperatoria, non si osserva tuttavia un significativo aumento di permanenza in rianimazione nel primo gruppo rispetto al secondo: 1.7 ± 1.3 Vs. 2.1 ± 1.4 ($p=0.429$).

Ugualmente l'analisi dei tempi di degenza segue il medesimo andamento, infatti sia il gruppo di studio che quello di controllo hanno degenze (Length of stay) uguali o

inferiori a 5 giorni sovrapponibili (76% Vs 75.6%, $p=1.000$). Lo stesso conteggio dei giorni di degenza media è analogo in entrambi i gruppi (5.1 ± 4.3 Vs 4.6 ± 4.2 , $p=0.427$). Anche i dati sulla necessità di ricovero entro 30 giorni dalla dimissione (5.7% Vs. 8.5% $p=0.566$) e la mortalità a 90 giorni mostrano un andamento costante tra i pazienti del gruppo di studio e quello di controllo (2.8 Vs 0, $p=0.256$). Nel periodo di studio esaminato per nessun paziente ricoverato a 30 giorni dalla dimissione è stata riscontrata una deiscenza anastomotica.

4. DISCUSSIONE

Un numero crescente di pazienti anziani viene sottoposto a chirurgia colo-rettale ogni anno. Il picco di incidenza di CRC infatti è tra la settima e l'ottava decade di vita [1,2]. In questo studio presentiamo la nostra esperienza recente nel trattamento della patologia oncologica colo-rettale, ponendo a confronto i pazienti più giovani (<70 anni) con quelli più anziani (≥ 70 anni) sottoposti a interventi chirurgici programmati. Il paziente anziano è sempre considerato un candidato ad alto rischio peri-operatorio, soprattutto quando si pianificano interventi di chirurgia maggiore.

In letteratura sono riportati tassi di comorbidità variabili tra il 50% e 85% nella popolazione over 70, in particolare per la presenza di diabete, malattie respiratorie e cardiovascolari [24,30]. Anche nello studio che presentiamo il carico globale delle comorbidità espresso nel CACI differisce in maniera significativa tra la popolazione più giovane e quella più anziana ($p < 0.001$). Certamente in passato si riteneva che i pazienti anziani fossero dei cattivi candidati a chirurgia per CRC a causa di considerevoli tassi di complicanze post-operatorie e di mortalità [75]. Recentemente diversi studi hanno proposto l'utilizzo di ERAS nei pazienti anziani candidati a chirurgia colo-rettale osservando benefici analoghi alla popolazione più giovane in termini di complicanze e tempi di ricovero [33, 76-79]. Baek Sj. et al mettendo a confronto pazienti giovani e pazienti anziani che avevano seguito un protocollo ERAS non hanno rilevato alcuna differenza in termini di risultati post-operatori [77]. Nella review di Bagnall NM. et al. che raccoglie i dati di 16 studi, per un totale di 5965 pazienti è stata dimostrata la sicurezza dell'applicazione di ERAS nel trattamento del paziente anziano, confermando un'incidenza analoga di complicanze e mortalità tra i due gruppi, con tempi di degenza lievemente superiori per la popolazione anziana [78].

Al contrario nelle serie presentate da Feroci F. et al. e in quella di Pawa N. et al. la mortalità nella popolazione più anziana è significativamente maggiore [80,18].

Nel nostro studio riportiamo un tasso di complicanza globale del 34.6% nel gruppo 1 e 32.9% nel gruppo 2, senza differenze significative. Più nel dettaglio l'analisi della nostra casistica mostra che anche l'incidenza di complicanze più gravi (Clavien-Dindo

III-IV) è sovrapponibile nei due gruppi ($p=0.389$), risultando rispettivamente del 1.9% e 4.9%. Anche tale risultato è analogo a quanto riportato in letteratura. Per quanto riguarda il *leak* anastomotico così come tassi di re-intervento nelle due popolazioni, non abbiamo registrato differenze significative; il *leak rate* è risultato del 3.8% nel gruppo di studio e del 4.9% nel gruppo di controllo ($p=0.733$).

CONCLUSIONI

In conclusione lo studio dimostra che il protocollo ERAS è applicabile nel trattamento del paziente anziano affetto da neoplasia del colon-retto. Non abbiamo riscontrato differenze significative in termini di complicanze perioperatorie a breve termine, mortalità, tempi di degenza e numero di re-ingressi post-dimissione nei pazienti di età ≥ 70 anni rispetto ai soggetti più giovani. Conseguentemente l'applicazione di ERAS risulta sicura ed efficace in questa tipologia di pazienti.

APPENDICE

Tabella 1. Protocollo ERAS utilizzato

Protocollo ERAS	
Pre-operatorio	Visita e congiunta e counseling
	Carico di maltodestrine 6 ore prima dell'intervento
	Antibiotico-profilassi per os
Intra-operatorio	Prevenzione ipotermia
	Prevenzione sovraccarico idrico
	Approccio chirurgico mini-invasivo
	Rimozione SNG e CV al termine
	No drenaggio addominale (eccetto resezione di retto)
Giorno dell'intervento	Seduta per 1 ora (piedi fuori dal letto)
	Ginnastica respiratoria con TriFlow
	Liquidi secondo tolleranza
	Dieta semi-liquida alla sera
I GPO	Ginnastica respiratoria con TriFlow
	Seduta per 4 ore
	Deambulazione per il reparto
	Dieta solida
II GPO	Dieta leggera
	Mobilizzazione libera
	Rimozione CV nei retti
III-IV GPO	Dimissione
V GPO	Contatto telefonico
VII GPO	Visita di controllo
30 GPO	Visita di controllo

Tabella 2. Criteri di dimissione

Parametri valutati

1. No febbre
 2. Passaggio di gas
 3. No tachicardia ($>100\text{bpm}$)
 4. Buon controllo del dolore
 5. Dieta leggera ben tollerata
 6. Emocromo nella norma o conta globuli bianchi in calo
-

Tabella 3. Caratteristiche dei pazienti

Caratteristiche	≥70 anni n=104 (%)	<70 anni n=82 (%)	p value
Sesso			<0.001
Uomini	52 (50.0)	61 (74.4)	
Donne	52 (50.0)	21 (25.6)	
Età media	79.4 ± 5.7	57.1 ± 9.1	<0.001
BMI	26.3 ± 4.2	27.0 ± 4.6	0.356
Charlson Age Comorbidity Index	6 ± 1.7	3.8 ± 1.5	<0.001
N° farmaci	4.3 ± 2.9	2.6 ± 3.2	0.002
Localizzazione tumore			0.039
Colon	63 (60.6)	37 (45.1)	
Retto	41 (39.4)	45 (54.9)	
Tipo di intervento			0.061
Emicolectomia destra	45 (43.2)	20 (24.4)	
Emicolectomia sinistra/PME	21 (20.2)	21 (25.6)	
TME/APR	36 (34.6)	38 (46.3)	
Stomia/bypass (palliativo)	2 (1.9)	3 (3.6)	
Approccio			1.000
Laparoscopico	104 (100)	82 (100)	
Conversione	0	1 (1.2)	
ASA			< 0.001
I-II	40 (38.4)	58 (61.0)	
III	60 (57.7)	34 (39.0)	
IV	4 (3.8)	0 (0)	

Tabella 4. Risultati

Variabili	≥70 anni n=104 (%)	<70 anni n=82 (%)	p value
Complicanze a 30 giorni			0.880
No	69 (65.4)	55 (67.0)	
Si	35 (34.6)	27 (32.9)	
Complicanze sec. Clavien-Dindo			0.389
I-II	33 (31.7)	23 (28.0)	
III-IV	2 (1.9)	4 (4.9)	
Re-interventi	1 (1.0)	3 (3.6)	0.322
Leak anastomotici	4 (3.8)	4 (4.9)	0.733
Planned ICU	24 (23.1)	10 (8.2)	0.084
Giorni di degenza (media)	1.7 ± 1.3	2.1 ± 1.4	0.429
Length of stay ≤ 5	79 (76.0)	62 (75.6)	1.000
Giorni di degenza (media)	5.1 ± 4.3	4.6 ± 4.2	0.427
Re-ingresso entro 30 giorni	6 (5.7)	7 (8.5)	0.566
Mortalità a 90 giorni	3 (2.8)	0 (0)	0.256

BIBLIOGRAFIA

1. Howlader, N.; Noone, A.; Krapcho, M.; Garshell, J.; Miller, D.; Altekruse, S.; Kosary, C.; Yu, M.; Ruhl, J.; Tatalovich, Z.; et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2018; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2020. Available online: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/ (accessed on 30 January 2021)
2. Papamichael, D.; Audisio, R.A.; Glimelius, B.; de Gramont, A.; Glynne-Jones, R.; Haller, D.; Kohne, C.H.; Rostoft, S.; Lemmens, V.; Mitry, E.; et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann. Oncol.* 2013, 26, 463–476.
3. Moreno, C.C.; Mittal, P.K.; Sullivan, P.S.; Rutherford, R.; Staley, C.A.; Cardona, K.; Hawk, N.N.; Dixon, W.T.; Kitajima, H.D.; Kang, J.; et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin. Colorectal Cancer* 2016, 15, 67–73
4. van Leeuwen, B.L.; Pahlman, L.; Gunnarsson, U.; Sjøvall, A.; Martling, A. The effect of age and gender on outcome after treatment for colon carcinoma. A population-based study in the Uppsala and Stockholm region. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008, 67, 229–236
5. Colorectal Cancer Collaborative Group. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: A systematic review. *Lancet* 2000, 356, 968–974
6. van Leeuwen, B.L.; Pahlman, L.; Gunnarsson, U.; Sjøvall, A.; Martling, A. The effect of age and gender on outcome after treatment for colon carcinoma. A population-based study in the Uppsala and Stockholm region. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008, 67, 229–236
7. Pallis, A.G.; Papamichael, D.; Audisio, R.; Peeters, M.; Folprecht, G.; Lacombe, D.; Van Cutsem, E. EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. *Cancer Treat. Rev.* 2010, 36, 83–90
8. Townsley, C.A.; Selby, R.; Siu, L.L. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005, 23, 3112–3124
9. Abraham, N.S.; Young, J.M.; Solomon, M.J. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 2004, 91, 1111–1124
10. 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. *Ann. Surg.* 2002, 236, 759–766

11. Fujii, S.; Tsukamoto, M.; Fukushima, Y.; Shimada, R.; Okamoto, K.; Tsuchiya, T.; Nozawa, K.; Matsuda, K.; Hashiguchi, Y. Systematic review of laparoscopic vs open surgery for colorectal cancer in elderly patients. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2016, 8, 573–582
12. Hinoi, T.; Kawaguchi, Y.; Hattori, M.; Okajima, M.; Ohdan, H.; Yamamoto, S.; Hasegawa, H.; Horie, H.; Murata, K.; Yamaguchi, S.; et al. Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in elderly patients: A multicenter matched case-control study. *Ann. Surg. Oncol.* 2015, 22, 2040–2050
13. Basse L, Hjort Jakobsen D, Billesbølle P, Werner M, Kehlet H. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg.* 2000 Jul;232(1):51-7
14. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013 Feb;37(2):259-84. doi: 10.1007/s00268-012-1772-0.
15. Rawlinson A, Kang P, Evans J, Khanna A. A systematic review of enhanced recovery protocols in colorectal surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011 Nov;93(8):583-8.
16. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2).
17. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *ImmunonutrizioneBr J Surg.* 2011 Jan;98(1):37-48.
18. 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. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1328-8>
19. Bagnall NM, Malietzis G, Kennedy RH, Athanasiou T, Faiz O, Darzi A (2014) A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients. *Color Dis* 16:947–956. <https://doi.org/10.1111/codi.12718>
20. WHO . Definition of an older or elderly person (2010). Geneva: Switzerland World Health Organisation; (Accessed 12/11/2013).
21. Jazwinski SM, Kim S. Examination of the Dimensions of Biological Age. *Front Genet.* 2019 Mar 26;10:263. doi: 10.3389/fgene.2019.00263. PMID: 30972107; PMCID: PMC6445152.

22. Calder PC. Immunonutrition. *BMJ*. 2003;327(7407):117-118
23. Grosso, G.; Biondi, A.; Marventano, S.; Mistretta, A.; Calabrese, G.; Basile, F. Major postoperative complications and survival for colon cancer elderly patients. *BMC Surg*. 2012, 12 (Suppl. 1), S20
24. Marusch, F.; Koch, A.; Schmidt, U.; Steinert, R.; Ueberrueck, T.; Bittner, R.; Berg, E.; Engemann, R.; Gellert, K.; Arbogast, R.; et al. The impact of the risk factor “age” on the early postoperative results of surgery for colorectal carcinoma and its significance for perioperative management. *World J. Surg*. 2005, 29, 1013–1021
25. Morris EJA, Taylor EF, Thomas JD, Quirke P, Finan PJ, Coleman MP, et al.. Thirty-day postoperative mortality after colorectal cancer surgery in England. *Gut* (2011) 60(6):806–13. doi: 10.1136/gut.2010.232181
26. Byrne BE, Mamidanna R, Vincent CA, Faiz O. Population-based cohort study comparing 30- and 90-day institutional mortality rates after colorectal surgery. *Br J Surg* (2013) 100(13):1810–7. doi: 10.1002/bjs.9318
27. Gooiker GA, Dekker JWT, Bastiaannet E, van der Geest LGM, Merkus JWS, van de Velde CJH, et al.. Risk factors for excess mortality in the first year after curative surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* (2012) 19(8):2428–34
28. Pedrazzani C, Conti C, Turri G, Lazzarini E, Tripepi M, Scotton G, et al.. Impact of age on feasibility and short-term outcomes of ERAS after laparoscopic colorectal resection. *World J Gastrointest Surg* (2019) 11(10):395–406
29. Dekker JWT, van den Broek CBM, Bastiaannet E, van de Geest LGM, Tollenaar RAEM, Liefers GJ. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* (2011) 18(6):1533–9. doi: 10.1245/s10434-011-1671-x
30. Dekker JW, Gooiker GA, Bastiaannet E, et al. Cause of death the first year after curative colorectal cancer surgery; a prolonged impact of the surgery in elderly colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(11):1481-1487. doi:10.1016/j.ejso.2014.05.010
31. Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Lemmens VEPP, Louwman MWK, Coebergh JWW. Age and co-morbidity in cancer patients: A population-based approach. *Cancer Treat Res* (2005) 124:89–107. doi: 10.1007/0-387-23962-6_5

32. Bahadoer RR, Bastiaannet E, Claassen YHM, van der Mark M, van Eycken E, Verbeeck J, et al.. One-year excess mortality and treatment in surgically treated patients with colorectal cancer: A EURECCA European comparison. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* (2021) 47(7):1651–60. doi: 10.1016/j.ejso.2021.01.01
33. Tejedor P, Pastor C, Gonzalez-Ayora S, Ortega-Lopez M, Guadalajara H, Garcia-Olmo D (2018) Short-term outcomes and benefits of ERAS program in elderly patients undergoing colorectal surgery: a case-matched study compared to conventional care. *Int J Color Dis*. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3057-z>
34. Millan M, Espina-Perez B, Caro-Tarrago A, Jorba-Martin R. ERAS programs in elderly patients: is there a limit?. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(9):1313. doi:10.1007/s00384-018-3118-3
35. National Institute on Aging and World Health Organization. Global Health and Aging. 2011 <https://www.nia.nih.gov/research/publication/global-health-and-aging/living-longer>. Accessed June 15, 2017.
36. He W, Goodkind D, Kowal P. An Aging World: 2015. In: Bureau USC, editor. *International Population Reports, P95/16-1*. Washington, DC: U.S. Government Publishing Office; 2016. <https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2016/demo/p95-16-1.pdf>. Accessed 07/05/2017
37. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752–62
38. Hoogendijk EO, Muntinga ME, van Leeuwen KM, et al. Self-perceived met and unmet care needs of frail older adults in primary care. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 58: 37–42.
39. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwee D, et al. Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 1163.e1–17
40. Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, et al. The essence of frailty: a systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *Eur J Intern Med* 2018; 56: 3–10.
41. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med* 2011; 27: 17–26.
42. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 392–97.
43. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011; 27: 1–15.

44. Baztán JJ, De la Puente M, Socorro A. Frailty, functional decline and mortality in hospitalized older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 664–66
45. Tse G, Gong M, Nunez J, et al. Frailty and mortality outcomes after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 1097.e1–10.
46. Sandini M, Pinotti E, Persico I, Picone D, Bellelli G, Gianotti L. Systematic review and meta-analysis of frailty as a predictor of morbidity and mortality after major abdominal surgery. *BJS Open* 2017; 1: 128–37.
47. Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015; 26: 1091–101
48. Rajabali N, Rolfson D, Bagshaw SM. Assessment and utility of frailty measures in critical illness, cardiology, and cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1157–65.
49. Amblas-Novellas J, Murray SA, Espauella J, et al. Identifying patients with advanced chronic conditions for a progressive palliative care approach: a cross-sectional study of prognostic indicators related to end-of-life trajectories. *BMJ Open* 2016; 6: e012340.
50. Huisman MG, van Leeuwen BL, Ugolini G, Montroni I, Spiliotis J, Stabilini C, de'Liguori Carino N, Farinella E, de Bock GH, Audisio RA. 'Timed Up & Go': a screening tool for predicting 30-day morbidity in onco-geriatric surgical patients? A multicenter cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e86863.
51. PACE participants; Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, West C, Corsini G, Maffezzini M, Hoekstra HJ, Mobarak D, Bozzetti F, Colledan M, Wildiers H, Stotter A, Capewell A, Marshall E. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65:156–163.
52. Hempenius L, Slaets JP, van Asselt DZ, Schukking J, de Bock GH, Wiggers T, van Leeuwen BL. Interventions to prevent postoperative delirium in elderly cancer patients should be targeted at those undergoing nonsuperficial surgery with special attention to the cognitive impaired patients. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:28–33.
53. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elder adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:210–220.
54. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, et al. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg*. 2013;37:2688–2692.

55. Minnella EM, Carli F. Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(7):919-926. doi:10.1016/j.ejso.2018.04.016
56. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - a systematic review. *J Geriatric Oncol* 2018;9(5):430–40.
57. Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. *Int J Health Serv* 2005. <https://doi.org/10.2190/uurl-2ryu-wryd-ey3k>.
58. Chang CM, Yin WY, Wei CK, Wu CC, Su YC, Yu CH, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity index score as a risk measure of perioperative mortality before cancer surgery. *PLoS One* 2016 Feb 5;11(2):e0148076
59. Zattoni D, Montroni I, Saur NM, Garutti A, Bacchi Reggiani ML, Galetti C, et al. A simple screening tool to predict outcomes in older adults undergoing emergency general surgery. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:309–16. <https://doi.org/10.1111/jgs.15627>.
60. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 5(6), 649-656.
61. Richardson S. The timed “up & go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>.
62. Ketelaars L, Pottel L, Lycke M, Goethals L, Ghekiere V, Santy L, et al. Use of the Freund Clock Drawing Test within the Mini-Cog as a screening tool for cognitive impairment in elderly patients with or without cancer. *J Geriatr Oncol* 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2012.10.175>.
63. Robinson TN, Wu DS, Pointer LF, Dunn CL, Moss M. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *J Am Coll Surg* 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.02.007>.
64. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr587>.
65. Decoster L, VanPuyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations dagger.

Annals of oncology: official journal of the European society for. Med Oncol 2015;26(2): 288–300.

66. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Tournigand C, Lagrange JL, et al. Performance of four frailty classifications in older patients with Cancer: prospective elderly Cancer patients cohort study. *J Clin Oncol* 2017;35(7):766–77.
67. Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):e404-e414. doi:10.1016/S1470-2045(14)70018-X
68. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony PS, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Vellas B, Sieber CC. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1734–1738.
69. Schiesser M, Kirchhoff P, Muller MK, Schäfer M, Clavien PA. The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Surgery*. 2009;145:519–526.
70. van Stijn MF, Korkic-Halilovic I, Bakker MS, van der Ploeg T, van Leeuwen PA, Houdijk AP. Preoperative nutrition status and postoperative outcome in elderly general surgery patients: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:37–43.
71. Rencozugullari A, Bnelice C, Valente M, Abbas M, Remzi F, Gorgun E. Predictors of anastomotic leak in elderly patients after colectomy: nomogram-based assessment from the American College of Surgeon National Surgical Quality Program Procedure-targeted cohort. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:527–536.
72. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF, American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; American Geriatrics Society Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2012;215:453–466.
73. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

74. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;43(3):659-695. doi:10.1007/s00268-018-4844-y
75. Faiz O, Haji A, Bottle A, Clark SK, Darzi AW, Aylin P. Elective colonic surgery for cancer in the elderly: an investigation into postoperative mortality in English NHS hospitals between 1996 and 2007. *Colorectal Dis.* 2011;13(7):779-785. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02290.x
76. Wang Q, Suo J, Jiang J, Wang C, Zhao YQ, Cao X. Effectiveness of fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for elderly patients: a randomized trial. *Colorectal Dis.* 2012;14(8):1009-1013. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02855.x
77. Baek, SJ., Kim, SH., Kim, SY. et al. The safety of a “fast-track” program after laparoscopic colorectal surgery is comparable in older patients as in younger patients. *Surg Endosc* 27, 1225–1232 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2579-7>
78. I. Montroni, S. Rostoft, A. Spinelli, et al., GOSAFE - Geriatric Oncology Surgical Assessment and Functional rEcovery after Surgery: early analysi..., *J Geriatr Oncol*, <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.06.017>
79. Verheijen, P.M., vd Ven, A.W.H., Davids, P.H.P. et al. Feasibility of enhanced recovery programme in various patient groups. *Int J Colorectal Dis* 27, 507–511 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1336-z>
80. Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, et al. Fast-track surgery in real life: how patient factors influence outcomes and compliance with an enhanced recovery clinical pathway after colorectal surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013;23(3):259-265. doi:10.1097/SLE.0b013e31828ba16f