

Il follow-up intensivo degli operati per cancro colon-rettale



Ann. Ital. Chir., 2008; 79: 1-12

Bruno Cola, Dajana Cuicchi, Ferdinando Lecce, Raffaele Lombardi, Valentina Ciaroni, Barbara Dalla Via

Clinica Chirurgica III, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Anestesiologiche, Università degli Studi di Bologna

Efficacy, impact on survival and cost of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer Aim

AIM OF THE STUDY: *This retrospective study was aimed at establishing the efficacy, impact on survival and cost of an intensive follow-up program.*

METHODS: *Data from 790 patients who underwent resections for primary colorectal carcinoma were prospectively entered into a data-base. Four hundred fifty-six patients who had radical surgery were followed-up with a 5-year preestablished schedule. Median follow-up was 42 months (range 2-108).*

RESULTS: *Seventy-four adenomas, 7 metachronous carcinomas, 11 extra-colonic carcinomas and 96 recurrences (13 locoregional recurrences, 68 metastases and 15 cases of combined recurrences) were detected. Thirty-eight (39.6%) of 96 recurrences were amenable to salvage therapy and 23 relapses (24.0%) were radically resected. The median survival of patients who had recurrences was 38 months. The 5-year overall survival was significantly better in patients underwent radical surgery than those who were not treated with curative resection (60.0% vs 7.5%, $p < 0.0001$). Radical re-operations were performed in 2 (4.8%) of the 42 symptomatic patients and in 21 (38.9%) of the 54 cases with asymptomatic relapses. Median overall survival of patients with asymptomatic recurrences was significantly higher than those with symptomatic relapses (20 vs 6 months, $p < 0.0001$). The follow-up program used showed an efficacy of 4.6% and led to an expense, based on the exclusive cost of the visits and tests included, of 2087,10 € for colonic cancer and 2519.90 € for rectal cancer.*

CONCLUSIONS: *Our intensive follow-up program after curative colorectal cancer surgery allowed to detect a quite large number of asymptomatic recurrences with a benefit in term of radical re-operation and overall survival.*

KEY WORDS: Colorectal cancer, Intensive follow-up program, Curative re-operations.

Introduzione

Il carcinoma coloretale è una delle più frequenti neoplasie maligne nei Paesi ad alto tenore di vita, in particolare negli Stati Uniti e nell'Europa occidentale dove costituisce la seconda causa di morte per tumore in entrambi i sessi^{1,2}. Si stima che nel mondo ogni anno ve ne siano 945.000 nuovi casi con 492.000 decessi³⁻⁵ mentre in Italia l'incidenza è di 35-40.000 nuovi casi all'anno, con 18.000 decessi⁶.

Al momento della diagnosi il 70-80% dei pazienti presenta una neoplasia confinata alla parete intestinale e ai

linfonodi regionali, quindi potenzialmente curabile in maniera radicale⁷⁻⁹. Tuttavia, nonostante la radicalità dell'atto operatorio, la malattia torna a manifestarsi sotto forma di recidiva locale o metastasi a distanza nel 35-40% dei casi¹⁰. Oltre il 90% delle recidive e delle metastasi si presenta entro cinque anni dall'intervento, di solito nei primi tre e le localizzazioni più comuni comprendono fegato, sede del tumore primitivo, sierosa peritoneale e polmoni¹¹. I pazienti operati per cancro del colon-retto, inoltre, possono manifestare neoplasie extra-coliche e hanno un rischio elevato di sviluppare, nel grosso intestino residuo, tumori metacroni (5-10% dei casi)¹² e polipi adenomatosi (10-15% dei casi)¹³.

Per queste ragioni, dopo il trattamento iniziale, vengono solitamente attivati programmi di sorveglianza che hanno come obiettivo principale l'incremento della sopravvivenza, sia globale che libera da malattia, muovendo dal presupposto che il trattamento delle evoluti-

Pervenuto in Redazione Maggio 2007. Accettato per la pubblicazione Agosto 2007.

Per la corrispondenza: Prof. Bruno Cola, U.O. di Chirurgia Generale - Cola, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, e-mail:bruno.col@unibo.it.

vità neoplastiche è più efficace quando queste vengano precocemente identificate e perciò siano ancora di piccole dimensioni e asintomatiche¹⁴. La sorveglianza postoperatoria ha come premessa essenziale la radicalità dell'exeresi primaria e si fonda comunemente sull'integrazione dei dati forniti periodicamente dalla valutazione clinica e dalla combinazione di indagini laboratoristiche-strumentali¹². Il follow-up è volto a: 1) riconoscere precocemente e trattare riaccensioni di malattia o tumori metacroni; 2) evidenziare ed asportare adenomi in quanto precursori di malignità; 3) riconoscere precocemente e trattare neoplasie extracoliche; 4) valutare l'efficacia clinica e funzionale del trattamento primario, individuandone e trattandone le sequele; 5) fornire un supporto per problemi di carattere psicologico e sociale¹². Il programma ideale di follow-up dovrebbe conseguire questi obiettivi mantenendo un rapporto costo-beneficio accettabile¹⁵. Sebbene l'eterogeneità degli studi pubblicati renda difficile stabilire quale sia la migliore strategia di follow-up non solo riguardo alle indagini da eseguire ma anche quanto alla loro cadenza, tuttavia i dati disponibili tendono a mostrare come i programmi a maggiore intensità portino ad un reale incremento della sopravvivenza rispetto a quelli meno intensivi^{16,18}. Lo scopo del nostro contributo è di illustrare un programma di follow-up intensivo attuato dopo resezione radicale per carcinoma coloretale e di valutarne i risultati in termini di efficacia, intesa come tasso di reinterventi curativi in pazienti asintomatici con ripresa di malattia, di sopravvivenza dei pazienti sorvegliati in funzione della presenza o meno di sintomatologia e di costi del programma attuato.

Materiale e Metodo

In un *data-base* dedicato sono stati registrati, in modo prospettico, i dati relativi a 790 pazienti consecutivamente sottoposti ad intervento chirurgico per carcinoma coloretale presso la nostra Unità Operativa di Chirurgia Generale fra l'ottobre del 1995 e l'ottobre del 2006. La Tabella I ne riassume le caratteristiche.

I pazienti sono stati operati seguendo i principi della radicalità oncologica basati sull'asportazione *en bloc* della neoplasia primitiva e del suo bacino di drenaggio linfatico. L'intervento è stato considerato radicale (R0) quando i margini distali e radiali di resezione sono risultati negativi all'esame istologico, in assenza documentata di metastasi o quando eventuali metastasi sincrone sono state asportate radicalmente assieme al tumore primitivo. In funzione dello stadio e della sede della malattia, i pazienti sono stati sottoposti o meno a chemioterapia adiuvante oppure, come nei casi di tumore del retto, a radiochemioterapia neoadiuvante o radioterapia post-operatoria. Gli operati R0 sopravvissuti all'intervento sono stati candidati ad un programma di sorveglianza sistematica della durata di 5 anni (Tabella II). In alcuni

TABELLA I

| | |
|-------------------------------|-----------------|
| <i>Totale pazienti</i> | 790 |
| <i>Età media ± DS (range)</i> | 69 aa ± (24-97) |
| <i>Sesso</i> | |
| Maschi | 434 (54.9%) |
| Femmine | 356 (45.1 %) |
| <i>Presentazione clinica</i> | |
| Elezione | 623 (78.9%) |
| Urgenza | 167 (21.1%) |
| <i>Sede del tumore</i> | |
| Colon | 535 (67.7%) |
| Retto | 255 (32.3%) |
| <i>Stadio</i> | |
| 0 | 111 (14.1%) |
| I | 84 (10.6%) |
| II | 250 (31.6%) |
| III | 172 (21.8%) |
| IV | 150 (19.0%) |
| X | 23 (2.9%) |

ni casi allo schema di base sono state apportate occasionali modifiche quali l'impiego periodico della TC in pazienti considerati, nel corso di una valutazione multispecialistica, ad alto rischio di ripresa di malattia. Per i pazienti in cui non è stato possibile conseguire la radicalità chirurgica (R1 e, soprattutto, R2) si è provveduto all'attivazione di programmi personalizzati di trattamento e sorveglianza, in collaborazione con i colleghi oncologi, in alcuni casi nella speranza di una radicalizzazione successiva, in altri nel tentativo di rallentare l'evoluzione della malattia e, comunque, nella prospettiva di migliorare la qualità della vita residua.

La ripresa di malattia è stata confermata istologicamente o mediante metodiche strumentali ed è stata classificata come recidiva locoregionale, metastasi a distanza o contemporanea presenza di entrambe. La recidiva locoregionale è stata definita come una ripresa nella sede del tumore primitivo o della sua area di drenaggio linfatico. La metastasi è stata considerata come tumore secondario insorto in una sede diversa da quella locoregionale. Tumore metacrono, infine, è stato definito quello comparso nel grosso intestino a partire dal sesto mese dopo l'intervento chirurgico, in sede extra-anastomotica.¹⁹ Nei pazienti con diagnosi confermata di recidiva locoregionale o di metastasi a distanza, l'indagine che per prima ha suggerito una ripresa neoplastica è stata considerata primo indicatore di recidiva. Quando la ripresa di malattia è stata sospettata in base ai risultati di due indagini simultanee, per individuare il primo indicatore di recidiva è stato adottato il criterio secondo il quale nei casi in cui vi è contemporaneamente l'alterazione della clinica e il rialzo dei marcatori neoplastici (CEA e Ca 19-9), la comparsa di sintomatologia è considerata primo indicatore, nei casi in cui il rialzo dei marcatori è presente assieme ad alterazioni delle indagini di *imaging* o della colonscopia, i marcatori tumorali vengono considerati primo indicatore mentre in quelli in cui vi sono

TABELLA II

| | I Anno (mesi) | II Anno (mesi) | III Anno (mesi) | IV Anno (mesi) | V Anno (mesi) |
|------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| Visita | 3 6 12 | 18 24 | 30 36 | 42 48 | 54 60 |
| Esami ematici (CEA, Ca 19.9) | 3 6 12 | 18 24 | 30 36 | 42 48 | 54 60 |
| Ecografia addominale | (3) 6(9) 12 | 18 24 | 30 36 | 42 48 | 54 60 |
| Colonscopia | (3) 12 | 24 | 36 | 48 | 60 |
| RX torace | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 |
| Ecografia endorettale | 3 6 12 | 18 24 | 30 36 | 48 | 60 |
| TC, PET | Se indicate | Se indicate | Se indicate | Se indicate | Se indicate |

alterazioni sia della clinica che delle indagini di *imaging* e della colonscopia, la comparsa di sintomatologia è considerata primo indicatore di recidiva²⁰. L'efficacia delle varie indagini è stata definita come la capacità di individuare una ripresa di malattia asintomatica suscettibile di una resezione radicale sul totale dei pazienti sottoposti al programma di sorveglianza²¹.

Per una valutazione, ancorché di massima, dei costi del nostro programma quinquennale di follow-up è stato utilizzato il nomenclatore tariffario della Regione Emilia Romagna.

Analisi Statistica

Le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard mentre la lunghezza del follow-up come mediana e range. Le curve di sopravvivenza sono state calcolate con il metodo di Kaplan-Meier e confrontate con il log-rank test. Le differenze sono state considerate statisticamente significative per valori di p inferiori a 0.05. L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il programma Graphpad Prism versione 4.00 per Windows, GraphPad Software, San Diego California USA; www.graphpad.com.

Risultati

La mortalità operatoria, calcolata a 30 giorni, è stata complessivamente del 3.5% (28 casi su 790), dato medio risultante dal valore relativo ai casi operati in elezione (2.1%, cioè 13 su 623) e a quelli operati in urgenza (9.0%, cioè 15 su 167). La tabella III illustra la radicalità chirurgica in rapporto allo stadio della malattia: nel complesso i casi R0 sono stati 586 su 790, pari al 74.2%, i casi R1 sono risultati sporadici (2.3%) mentre quelli R2, dettati dalla diffusione oggettiva della neoplasia, hanno raggiunto il 23.5%.

Fra i casi R0 si sono registrati 10 decessi postoperatori e ciò ha comportato che dei 586 operati in modo radicale, solo 576 siano risultati eleggibili per il programma di sorveglianza quinquennale. Per tutto il periodo considerato il *drop-out* dei pazienti è stato di soli 11 casi su

576, pari, cioè, al 1.9%. Pertanto, tra gli operati R0, sono ad oggi periodicamente controllati 565 pazienti. Di questi, 456 hanno un follow-up minimo di 18 mesi e costituiscono la popolazione del presente studio (Fig. 1). Il gruppo comprende 205 femmine (45.0%) e 251 maschi (55.0%) con un'età media di 69±12aa (range 28-97 aa). L'intervento chirurgico è stato eseguito in regime di elezione in 369 pazienti (80,9%) mentre in 87 casi (19,1%) si è proceduto ad un intervento in urgenza essendosi la neoplasia presentata sotto forma di una delle sue complicanze: occlusione, perforazione o emorragia. Le lesioni neoplastiche erano localizzate al colon in 307 pazienti (67,3%) e al retto in 149 (32,7%). La valutazione anatomo-patologica del pezzo chirurgico ha evidenziato la seguente distribuzione per stadi: stadio 0 = 84 casi (18,4%), stadio I = 62 casi (13,6%), stadio II = 182 casi (39,9%), stadio III = 120 casi (26,3%), stadio IV = 8 casi (1,8 %).

La durata mediana del follow-up è stata di 42 mesi (range 2-108).

Nella serie in esame sono stati identificati 3 casi di tumore sincrono, non individuati preoperatoriamente a causa del carattere occludente della lesione principale. I tre pazienti che, come tutti i casi di neoplasia occludente, erano stati sottoposti a colonscopia entro 3 mesi dall'operazione, hanno subito un secondo intervento sempre risultato radicale (R0): due operati sono vivi e liberi da malattia rispettivamente a 54 e a 72 mesi mentre uno è deceduto dopo 42 mesi a causa dell'evoluzione della neoplasia.

Nella tabella IV sono elencate le evolutività neoplastiche registrate durante il periodo di osservazione.

TABELLA III

| | N. casi | R0 | R1 | R2 |
|------------|---------|-------------|-----------|-------------|
| Stadio 0 | 111 | 111 (100%) | 0 | 0 |
| Stadio I | 84 | 84 (100%) | 0 | 0 |
| Stadio II | 250 | 223 (89.2%) | 9 (3.6%) | 18 (7.2%) |
| Stadio III | 172 | 149 (86.7%) | 8 (4.6%) | 15 (8.7%) |
| Stadio IV | 150 | 16 (10.7%) | 0 | 134 (89.3%) |
| Stadio X | 23 | 3 (13.0%) | 1 (4.3%) | 19 (82.7%) |
| Totale | 790 | 586 (74.2%) | 18 (2.3%) | 186 (23.5%) |

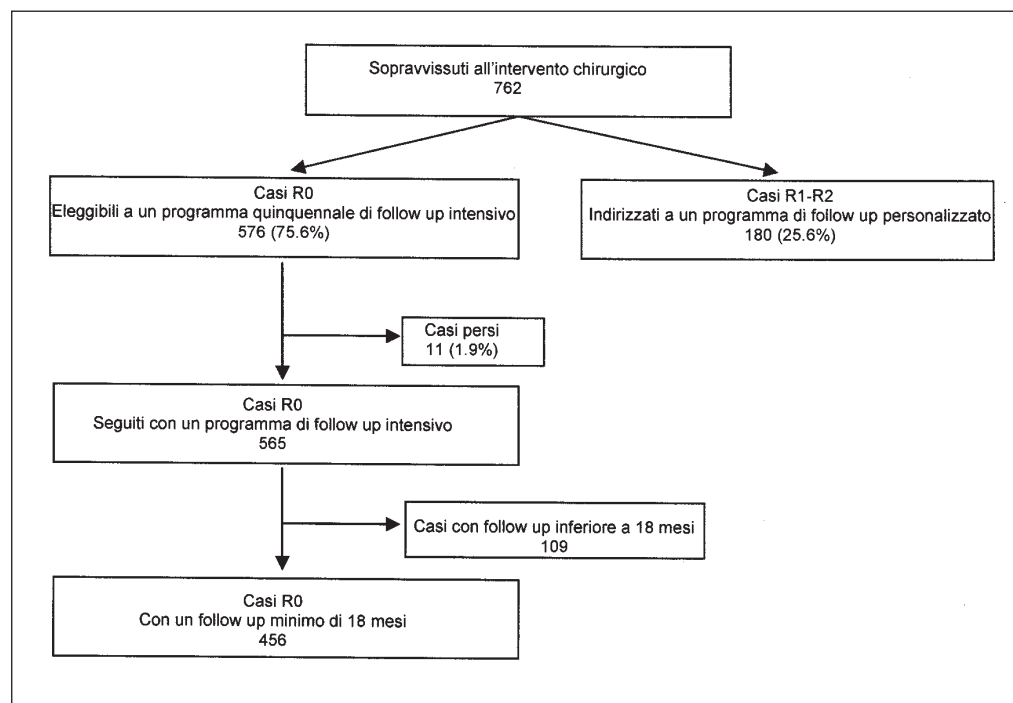


Fig. 1

Nella serie in esame sono state diagnosticate 11 neoplasie in sede extracolice, sei delle quali localizzate a livello della prostata e una, rispettivamente, allo stomaco, al duodeno, al fegato, al rene e alla parotide. L'intervallo fra l'intervento chirurgico per la neoplasia coloretale primitiva e l'identificazione di quella extracolice è stato in media di 43 mesi con estremi fra 6 e 108. Sette di questi pazienti sono stati operati con intento radicale e cinque sono vivi e liberi da malattia, per periodi variabili da 42 a 108 mesi.

Tumori metacroni coloretali sono stati evidenziati in 7 operati su 456 (1,5%), in media a distanza di 14 mesi dall'intervento per la neoplasia primaria (range 7-36). Questi pazienti sono stati tutti trattati chirurgicamente, in cinque casi in maniera radicale. Questi ultimi sono vivi e liberi da malattia da 18 a 78 mesi mentre i restanti due sono deceduti per evoluzione neoplastica.

Polipi adenomatosi sono stati riscontrati all'endoscopia ed asportati in 74 pazienti pari al 16,2% della serie. Le polipectomie multiple, simultanee o in successione, sono state 2 in 6 casi, 3 in 7 casi e più di 3 in 4 casi.

Una ripresa della malattia primitiva è stata individuata in 96 pazienti su 456 (21%). In 79 casi la diagnosi è avvenuta nei primi 3 anni di follow-up (82,3%), in 14 fra il quarto e il quinto anno (14,5%) e solo in 3 subito dopo la scadenza dei 5 anni dall'intervento (3,2%). La ripresa di malattia si è manifestata come recidiva locoregionale in 13 casi (13,5%), come metastasi a distanza in 68 casi (70,9%) e come combinazione di entrambe le evolutive in 15 casi (15,6%).

Quanto alle recidive locali, in 8 casi la lesione primitiva era a livello del colon (61,5%) e in 5 a livello del retto (38,5%). Le riprese locali di malattia si sono veri-

ificate in un paziente con lesione primaria in stadio I, in 5 con lesione in stadio II, in 6 con lesione in stadio III e in uno con lesione in stadio IV.

La maggior parte delle metastasi si è presentata nel fegato (48,5%) mentre meno frequenti sono state le ripetizioni nel polmone (19,2%), nel peritoneo (14,7%), in più organi contemporaneamente (8,8%) o in altre sedi (8,8%) come surrene, ovaio, pancreas, scheletro ed encefalo. Quanto al tumore originario, 48 secondarismi (70,6%) derivavano da una lesione del colon mentre i restanti 20 (29,4%) originavano da una neoplasia rettale. Le metastasi si sono sviluppate in 4 casi con lesione primaria in stadio I, in 23 con lesione in stadio II, in 37 con lesione in stadio III e in 4 con lesione in stadio IV.

Nel gruppo in cui la ripresa di malattia si è manifestata come combinazione di recidiva locoregionale e metastasi a distanza, la lesione primitiva era localizzata nel colon in 6 casi (40,0%) e nel retto nei rimanenti 9 (60,0%), ed era in stadio I in 2 pazienti, in stadio II in 6 e in stadio III in 7.

TABELLA IV

| | |
|---|------------|
| Adenomi | 74 (16,2%) |
| Tumori Metacroni | 7 (1,5%) |
| Riprese di malattia | 96 (21,0%) |
| Recidive locoregionali | 13 (2,8%) |
| Metastasi a distanza | 68 (14,9%) |
| Recidive locoregionali + metastasi a distanza | 15 (3,3%) |
| Neoplasie in sede extracolice | 11 (2,4%) |

TABELLA V

| | Trattamento chirurgico (chirurgia di salvataggio/tot evolutività) (%) | Radicalità (chirurgia R0/evolutività operate) (%) | Curabilità (chirurgia R0/tot evolutività) (%) |
|--|---|---|---|
| Recidiva locoregionale | 11/13 (84.6%) | 6/11 (54.5%) | 6/13 (46.1%) |
| Metastasi a distanza | 19/68 (27.9%) | 17/19 (89.5%) | 17/68 (25,0%) |
| Recidiva locoregionale + Metastasi a distanza | 8/15 (53.3%) | 0/8 (0%) | 0/15 (0%) |
| Totale | 38/96 (39.6%) | 23/38 (60.5%) | 23/96 (24.0%) |

Il recupero chirurgico è stato giudicato possibile e tentato nel 39.6% delle riprese di malattia (38 pazienti) ed ha avuto successo, in termini di radicalità, nel 60.5 % di tali casi. In particolare la chirurgia di salvataggio è stata eseguita nell'84.6% delle recidive locali (11 pazienti su 13), nel 27.9% delle metastasi (19 pazienti su 68) e nel 53.3% dei casi di combinazione di entrambe le evolutività (8 pazienti su 15).

L'intervento è risultato radicale nel 54.5% delle recidive locali (6 casi su 11), e nel 89.5% delle metastasi (17 casi su 19) ma in nessuno dei casi in cui la malattia si è presentata in forma combinata. Complessivamente il tasso di curabilità della ripresa neoplastica, inteso come rapporto tra il numero degli interventi chirurgici R0 (23 casi) sul totale delle evolutività (96 casi), è stato del 24.0%. La più alta percentuale di curabilità è stata ottenuta nelle recidive locali (46.1%) con 6 casi di chirurgia R0 sulle 13 lesioni individuate (Tabella V).

La sopravvivenza mediana dei pazienti che hanno sviluppato una ripresa di malattia è stata di 38 mesi. La sopravvivenza globale a 5 anni dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale della ripresa neoplastica è stata del 60.0% mentre quella dei pazienti non trattati con chirurgia radicale è stata del 7,5%. Questa differenza è risultata statisticamente significativa ($p < 0.0001$) (Figura 2). In particolare tra i 23 pazienti sottoposti ad exeresi radicale delle riprese neoplastiche, 12 (52.2%) sono vivi e liberi da malattia (fra i 15 e i 67 mesi). Di questi pazienti, 4 hanno sviluppato ulteriori evolutività (2 casi di recidiva locale e 2 casi di metastasi) trattate tutte con chirurgia R0. I rimanenti 11 pazienti (47.8%) sono deceduti, 3 per cause non neoplastiche e 8 per evoluzione

della malattia (2 casi di recidiva locale e 6 casi di metastasi), a distanza variabile fra 1 e 43 mesi dall'intervento di salvataggio.

Dei 73 pazienti non trattati con chirurgia radicale, solo 11 sono ad oggi vivi, con una sopravvivenza variabile tra 1 e 44 mesi. I rimanenti 62 pazienti sono tutti deceduti per evoluzione neoplastica (1-42 mesi) tranne uno, deceduto per altra causa a 2 mesi dalla ripresa di malattia.

Al momento della diagnosi, 42 delle 96 evolutività sfavorevoli (43,7%) erano sintomatiche mentre le restanti 54 (56,3%) sono state evidenziate e trattate prima dell'insorgenza dei sintomi. Il tempo medio di individuazione della ripresa di malattia nei pazienti sintomatici e in quelli asintomatici è stato simile, 22 e 23 mesi rispettivamente. La chirurgia radicale è stata però possibile solo in 2 dei 42 pazienti sintomatici (4,8%) mentre lo è stata in 21 dei 54 pazienti asintomatici (38,9%). La figura 3 mostra la sopravvivenza dei 96 pazienti dal tempo della ripresa neoplastica in relazione alla modalità di presentazione clinica. Tra i due gruppi, pazienti sintomatici e asintomatici, vi è una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza mediana: rispettivamente 6 e 20 mesi ($p < 0.0001$).

Nel gruppo dei 54 pazienti asintomatici, il primo indicatore di ripresa neoplastica è stato il rialzo dei marcatori tumorali in 20 casi (37,1%), l'ecografia addominale in 17 casi (31,5%), la colonscopia in 7 casi (13%), la radiografia del torace in 5 casi (9,2%) e la TC toraco-addominale in 5 casi (9,2%). Il primo indicatore di malattia che ha portato a una maggiore percentuale di radicalità chirurgica è stata la radiografia del torace con

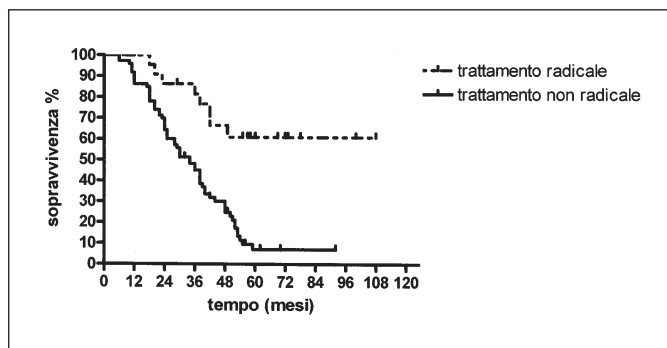


Fig. 2

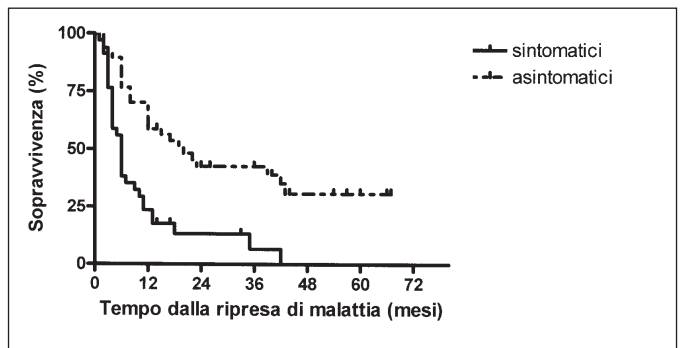


Fig. 3

TABELLA VI

| | Totale evolutività individuate | Chirurgia di salvataggio n. (%) | Chirurgia R0 n. (%) |
|----------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Clinica | 42 | 12 (28.6%) | 2 (4.8%) |
| Marcatori tumorali | 20 | 7 (35.0%) | 4 (20.0%) |
| Ecografia addominale | 17 | 8 (47.0%) | 8 (47.0%) |
| Colonscopia | 7 | 6 (85.7%) | 4 (57.1%) |
| Rx torace | 5 | 3 (60.0%) | 3 (60.0%) |
| TC torace addome | 5 | 2 (40.0%) | 2 (40.0%) |
| Totale | 96 | 38 (40.0%) | 23 (60.5%) |

3 casi di chirurgia R0 su 5 casi di metastasi polmonari individuate (60.0%), seguita dalla colonscopia (57,1%) con 4 casi di chirurgia radicale su 7 recidive diagnosticate e dall'ecografia addominale (47.0%) con 8 casi di chirurgia curativa su 17 metastasi rilevate (Tabella VI). L'efficacia del programma di follow-up è stata del 4.6% poiché grazie ad esso sono stati individuati 21 casi asintomatici di ripresa di malattia sottoposti a trattamento chirurgico radicale su 456 pazienti sorvegliati (Figura 4). Il test maggiormente efficace è stato l'ecografia addominale (1.7%). Questa indagine ha infatti consentito di diagnosticare il maggior numero di evolutività trattate in modo curativo (8 casi di ripresa di malattia sottoposti a chirurgia R0 su 456 pazienti sorvegliati).

Per quanto riguarda l'analisi dei costi, essa è stata limitata all'importo delle indagini effettuate, calcolato in base al nomenclatore tariffario della Regione Emilia Romagna (Tabella 7). Il programma quinquennale di follow-up adottato ha comportato, per ogni singolo paziente, una spesa di 2087,10 € per gli operati per tumore del colon e 2519,90 € per quelli operati per neoplasia del retto (Tabella VIII).

Discussione e Commento

Quattro recenti meta-analisi (Renehan 2002, Jeffery 2002 Figueredo 2003, Renehan 2004)^{16-18,22} identificano in

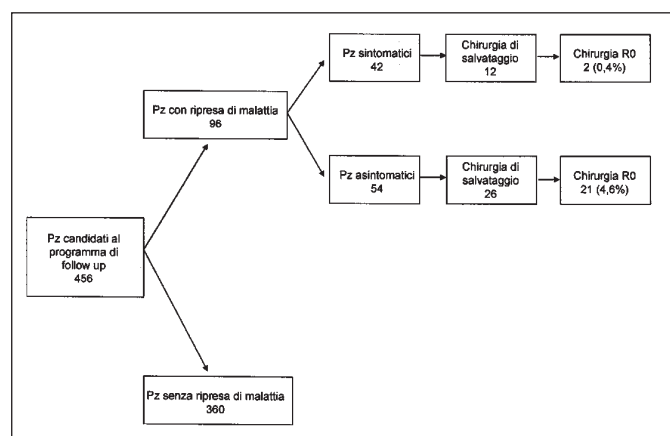


Fig. 4

letteratura sei studi randomizzati che mettono a confronto differenti programmi di follow-up a bassa ed alta intensità (Ohlsson 1995, Makela 1995, Kjeldsen 1997, Schoemaker 1998, Pietra 1998, Secco 2002).^{21,23-27} Questi studi raccolgono dati per un totale di 1679 pazienti con adenocarcinoma del colon o del retto istologicamente documentato, di stadio I-II-III, senza evidenza di malattia residua dopo trattamento chirurgico (R0).

L'obiettivo primario di tutti gli studi è la valutazione della sopravvivenza globale, mentre gli obiettivi secondari comprendono quella della sopravvivenza specifica per patologia²³, del tempo di diagnosi,^{23,24,26,27} della percentuale di atti chirurgici con intento curativo sulle recidive,^{21,23-27} del grado di adesione dei pazienti al programma,²⁵ dei rischi delle varie indagini²⁵ e dei costi del follow-up²¹.

Complessivamente, gli strumenti di sorveglianza utilizzati nei sei studi comprendono la valutazione clinica, gli esami ematochimici, la determinazione del CEA, la ricerca del sangue occulto fecale, l'Rx del torace, l'ecografia epatica, la TC dell'addome e lo studio endoscopico del grosso intestino.

La combinazione e la frequenza delle indagini nei programmi di sorveglianza ad alta o bassa intensità sono differenti nei vari studi ma omogenei nell'ambito di ciascuno di essi. Soltanto in uno²¹ la strategia di sorveglianza intensiva è stata modulata in funzione del rischio individuale di recidiva, calcolato in base allo stadio del tumore, al suo istotipo e al valore del CEA pre-operatorio.

TABELLA VII

| Costo unitario per indagine (Euro) | |
|------------------------------------|---------|
| Esami ematici + CEA + Ca 19.9 | 45.35 |
| Ecografia addominale | 60.45 |
| Colonscopia | 74.00 |
| Rx torace | 15.50 |
| Ecografia endorettale | 43.40 |
| TC torace | 137.90 |
| TC addome | 175.60 |
| PET | 1286.00 |

TABELLA VIII

| Costo dei follow-up per il carcinoma del colon (Euro) | | Costo del follow-up per il carcinoma del retto (Euro) | |
|---|--------|---|--------|
| 56 | | | |
| I Anno | 586.7 | 1 Anno | 760.3 |
| II Anno | 375.1 | II Anno | 461.3 |
| III Anno | 375.1 | III Anno | 461.3 |
| IV Anno | 375.1 | IV Anno | 418.2 |
| V Anno | 375.1 | V Anno | 418.2 |
| Totale | 2087.1 | Totale | 2519.9 |

In tutti gli studi la sorveglianza è stata protratta per un periodo di 5 anni.

Il numero delle riprese di malattia è risultato sovrapponibile nei due gruppi (sorveglianza ad alta o bassa intensità) in tutti gli studi ma le riaccensioni sono state sempre diagnosticate prima nei gruppi a sorveglianza intensiva. Ciò ha fatto sì, in cinque dei sei studi, che proprio in tali gruppi si potesse ricorrere più frequentemente ad atti chirurgici con intento curativo²³⁻²⁷.

In due soli studi si è osservato un significativo incremento della sopravvivenza globale nei gruppi seguiti più intensivamente^{21,27} mentre in un terzo, sebbene la sopravvivenza risultasse maggiore nel gruppo del follow-up intensivo, l'incremento non è stato significativo²⁴. Nel complesso, dalle quattro meta-analisi emerge una tendenza all'incremento della sopravvivenza per i gruppi a sorveglianza intensiva, valutabile nell'ordine del 10%^{16-18,22}.

Anche i risultati di un recentissimo *trial* randomizzato supportano l'efficacia di una sorveglianza intensiva.²⁰ Infatti, lo schema di follow-up intensivo adottato in questo studio ha permesso il trattamento radicale di una percentuale di riprese di malattia pari al 51% mentre con la strategia basata esclusivamente sull'esame clinico e sul monitoraggio del CEA, la percentuale di chirurgia R0 sulle evolutività è stata solo del 29% (p=0.06). Il maggior tasso di chirurgia radicale nel gruppo sorvegliato intensivamente ha portato a un aumento significativo della sopravvivenza per i pazienti con tumori del colon allo stadio II (p=0.045) e del retto in tutti gli stadi (p=0.03). Le ragioni dell'incremento della sopravvivenza a seguito di un follow-up intensivo, tuttavia, non sono ancora completamente chiarite. Nel tentativo di analizzarle, Renehan,²² nella sua più recente meta-analisi, mette in evidenza come la chirurgia costituisca una seconda opportunità di cura radicale solo in una modesta percentuale dei casi e per tanto ipotizza il coinvolgimento di altri meccanismi connessi a una sorveglianza intensiva: maggiore supporto psicologico, miglioramento dello stile di vita e dell'alimentazione ed infine migliore trattamento di eventuali malattie concomitanti.

Tutti gli studi presi in considerazione dalle meta-analisi citate presentano alcuni limiti: inadeguato impiego di

chemioterapia adiuvante, piccole dimensioni dei campioni, eterogeneità delle popolazioni studiate e dei programmi di sorveglianza, assenza di informazioni sulla qualità di vita. Non vengono inoltre fornite raggugli sugli eventi avversi legati alle indagini e ai trattamenti delle riprese di malattia, ad eccezione dello studio di Schoemaker²⁵ in cui è riportato il tasso di perforazione intestinale in corso di endoscopia.

Proprio per cercare di chiarire gli aspetti ancora controversi, ulteriori studi sono stati avviati²⁸⁻³⁰. Fra questi, interessante è lo studio *GILDA* (*Gruppo Italiano di Lavoro per la Diagnosi Anticipata*), promosso dall'Istituto Mario Negri di Milano²⁸. Questo studio sembra essere in grado di arruolare un campione di dimensioni tali da garantire un adeguato potere statistico e raggiungere quindi conclusioni autorevoli sul reale significato di un follow-up intensivo. Tuttavia i dati preliminari non sembrano dimostrare differenze tra i due bracci di arruolamento (alta o bassa intensità) in termini di mortalità e di percentuale di ripresa di malattia²⁹.

I dati ricavati dall'insieme degli studi clinici e delle meta-analisi disponibili, pur con i loro limiti, sono stati utilizzati da tre Società Scientifiche di rilevanza internazionale per elaborare linee guida in cui vengono consigliate tipologia e frequenza delle diverse indagini per la sorveglianza dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma del colon-retto (Tabella IX)³¹⁻³³. Queste tre linee-guida, in controtendenza rispetto ai risultati della maggior parte degli studi che sembrano supportare regimi intensivi di follow-up, propongono programmi sostanzialmente poco aggressivi che, pur con qualche differenza fra gli schemi, puntano sostanzialmente su indagini poco costose (esame clinico, valutazione del CEA), per di più confinate solo al primo triennio di sorveglianza. La novità consiste nell'esecuzione della TC toraco-addominale che viene consigliata, però solo per il primo triennio, da una delle tre Società. La colonoscopia è indicata da tutte le Società con cadenze molto dilazionate.

Il nostro studio riporta i risultati di uno schema di follow-up indubbiamente intensivo, applicato a pazienti operati in modo radicale (R0) in una singola Istituzione e da parte di chirurghi ad alto volume di attività specialistica. I dati sono stati registrati in modo prospettico in un *data-base* dedicato e il *drop-out*, grazie all'intenso lavoro di un apposito gruppo di collaboratori, può considerarsi pressoché irrisorio (11 casi su 576, pari all'1.9%). D'altra parte il programma, essendo stato ideato nel 1995 e non essendo stato rimodulato, non rispecchia a pieno le più recenti linee guida. Infatti, esso prevede l'impiego annuale della colonoscopia mentre non comporta l'uso della TC come metodica di *screening* ma solo come indagine di seconda istanza. Inoltre, in dieci anni, gli schemi, i farmaci e le indicazioni della terapia adiuvante o neoadiuvante, come nel caso del retto, sono stati via via modificati, rendendo la popolazione in studio eterogenea sotto questo specifico profilo.

Tabella IX

| | ASCRS (2004) | ASCO (2005) | ESMO (2001) |
|---|--|--|--|
| Storia clinica ed esame obiettivo | Ogni 3-6 mesi per i primi 3 aa Poi ogni 6-12 mesi | Ogni 3-6 mesi per i primi 3 aa Poi ogni 6-12 mesi | Ogni 3-6 mesi per i primi 3 aa Poi ogni 6-12 mesi |
| Esame emocromocitometrico e di funzionalità epatica | Da non eseguirsi in maniera routinaria | Da non eseguirsi in maniera routinaria | Da non eseguirsi in maniera routinaria |
| CEA | Ogni 3-4 mesi per i primi 3 aa routinaria | Ogni 3-4 mesi per i primi 3 aa | Da non eseguirsi in maniera |
| Sangue occulto fecale | Non raccomandato | Non raccomandato | Da non eseguirsi in maniera routinaria |
| Radiografia del torace | Non raccomandato | Da non eseguirsi in maniera routinaria | Da non eseguirsi in maniera routinaria |
| Ecografia addominale | Da non eseguirsi in maniera routinaria | Non considerato | Ogni anno per i primi 3 anni |
| TC addome | Da non eseguirsi in maniera routinaria | Ogni anno per i primi 3 anni | Da non eseguirsi in maniera routinaria |
| TC torace | Da non eseguirsi in maniera routinaria | Ogni anno per i primi 3 anni | Da non eseguirsi in maniera routinaria |
| Colonscopia | Ogni 3-5 anni | Ogni 3-5 anni | Ogni 3-5 anni |

Nonostante ciò, il nostro programma di sorveglianza intensiva si è mostrato indubbiamente utile, avendo consentito la diagnosi precoce e il tempestivo trattamento di numerose lesioni sia di tipo primitivo (adenomi, tumori metacroni o extra-colici) che secondario (recidive locali o metastasi).

Nella serie in esame sono stati individuati 11 casi di tumore extracolico che, grazie ad una diagnosi precoce indubbiamente favorita dai ravvicinati controlli, hanno ricevuto un trattamento radicale nel 64% dei casi.

L'incidenza di carcinomi coloretali metacroni è stata dell'1,5%, valore che si pone ai limiti inferiori nel *range* di incidenza riportato in letteratura (1,5-5%)³⁴. Il dato è da valutarsi, però, alla luce della durata del follow-up che ha un minimo di 18 mesi: è stato infatti calcolato che il rischio di comparsa di un tumore coloretale metacrono è pari a 0,35 all'anno^{12,35}. Anche riguardo ai tumori metacroni si può affermare che l'intensità del follow-up ha consentito individuazioni precoci con radicalità terapeutica del 71%.

Il dato relativo alle lesioni precancerose sviluppate nel grosso intestino residuo dai nostri pazienti resecati per carcinoma coloretale, corrisponde, invece, ai valori massimi riportati in letteratura. È noto, infatti, che adenomi possono essere riscontrati nel 10-15% degli operati già dopo due anni¹³. Nella nostra serie il 16% dei pazienti (74 casi) ha presentato polipi adenomatosi, singoli o multipli, in uno o più riprese. L'esecuzione annuale della colonscopia ha consentito una precoce rilevazione di queste lesioni e quindi una tempestiva polipectomia, senza che in alcun caso si evidenziasse cancerizzazione.

È noto che una neoplasia coloretale primitiva si ripresenta, localmente o a distanza, in circa il 40% dei casi^{14,36-38}. Fra i 456 resecati R0 in esame, queste evolutive sfavorevoli si sono manifestate solo nel 21% dei casi (96 pazienti). L'incidenza della ripresa di malattia rimane ampiamente inferiore a quella riportata in letteratura anche escludendo dall'analisi i 146 pazienti che presentavano una neoplasia in stadio 0 e I (29%). Questo dato, incoraggiante sotto il profilo chirurgico, potrebbe tuttavia essere dovuto al fatto che una parte della popolazione in studio ha un follow-up inferiore a 3 anni.

Le metastasi a distanza si sono verificate nel 15% dei pazienti e, come riportato in letteratura³⁹, sono state significativamente più frequenti tra i pazienti operati per carcinoma del colon. Le localizzazioni epatiche sono generalmente descritte nel 20% dei casi³⁹ mentre nella nostra casistica si sono presentate nel 7% dei pazienti, costituendo la metà dei secondarismi a distanza.

Le recidive locali si presentano nel 6-13% dei pazienti con lesione primitiva a livello rettale⁴⁰ e nel 5-15% dei pazienti con lesione del colon⁴¹. Il 2,8% dei nostri pazienti ha sviluppato una recidiva locale con lieve prevalenza dei soggetti con lesione primitiva a livello del retto (3,3% vs 2,6%). Pur escludendo dalla casistica i 146 pazienti in stadio 0 e I, il tasso di recidiva locoregionale non aumenta significativamente (3,9%).

Il recupero chirurgico è stato tentato nel 40% delle riprese di malattia ed è risultato radicale in ben oltre la metà dei casi (60%). La maggiore curabilità è stata ottenuta nelle 13 recidive locoregionali con 6 casi di chirurgia R0 (46%). La colonscopia è stata l'indagine che ha portato al maggior numero di interventi radicali, l'80% sul tota-

le delle recidive individuate con la metodica (4 su 5) e il 31% sul totale delle recidive diagnostiche (4 su 13). A risultati analoghi è giunto Rodriguez-Moranta nel già citato studio randomizzato in cui sono state confrontate due strategie di sorveglianza, a bassa ed alta intensità²⁰. Nel braccio intensivo, che, come nel nostro caso, prevedeva l'esecuzione annuale della colonscopia, l'esame endoscopico ha individuato la più alta percentuale (44%) di riprese di malattia, compresi i tumori metacroni, suscettibili di chirurgia radicale. Dallo studio di Schoemaker, invece, emerge come tra 325 pazienti resecati radicalmente per un carcinoma coloretale, la colonscopia annuale non abbia portato ad alcuna diagnosi di recidiva radicalmente reseccabile, avendone individuate solo di francamente avanzate²⁵.

La curabilità delle metastasi a distanza è stata invece solo del 25%. Ciò è dovuto alla presenza, in questo gruppo di pazienti, di casi con metastasi diffuse e localizzate in più organi, frutto di una vera e propria esplosione della malattia, per le quali l'atto chirurgico non è stato considerato opportuno. L'indicazione chirurgica infatti è stata posta solo in 19 pazienti su 68 (28%) ma la radicalità della resezione è stata ottenuta nel 90% dei casi sottoposti ad intervento (17 casi su 19).

Indubbiamente, la bassa incidenza di ripresa di malattia sia locale che a distanza registrata nella nostra serie, rischia di inficiare la valutazione dell'efficacia sia del programma di follow-up che dei vari test impiegati. L'efficacia del nostro programma di sorveglianza (5%) è infatti circa la metà di quella riportata in letteratura (10-15%)⁴²⁻⁴³ sebbene il tasso di curabilità (24%), vale a dire la percentuale di chirurgia R0 sul totale delle riprese di malattia, risulti conforme ai più elevati valori pubblicati⁴⁴.

Nel 56% dei casi di recidiva o metastasi, grazie alla sorveglianza intensiva, la diagnosi è avvenuta in fase asintomatica. In questo gruppo di pazienti la percentuale di interventi chirurgici radicali sale dal 5% registrato nei pazienti sintomatici, al 39%. Per questi pazienti la sopravvivenza mediana dal tempo della diagnosi del tumore secondario, è risultata significativamente maggiore di quella dei pazienti in cui la ripresa di malattia è stata individuata in base ai sintomi (20 mesi vs 6 mesi, $p < 0.0001$). Tale differenza si ripercuote significativamente sulla sopravvivenza globale a 5 anni che risulta essere 8 volte maggiore nel gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia radicale della ripresa di malattia (60 % vs 7.5%, $p < 0.0001$).

Sul piano delle considerazioni cliniche, un cenno a parte meritano due particolari aspetti che emergono dall'esame della nostra serie.

Il primo riguarda i 7 casi di evolutività sfavorevoli che si sono presentate in pazienti in Stadio I (5%), a conferma che non esistono soggetti escludibili a priori da un programma di follow-up. In letteratura, del resto, è dimostrato che soggetti con una neoplasia in Stadio I hanno un rischio di riaccensione della malattia di circa il 10%^{13,45}.

Il secondo aspetto è relativo al fatto che in questo programma di follow-up sono stati inclusi 8 pazienti che si erano presentati con una neoplasia in stadio IV. Essendo l'exeresi primaria risultata radicale (R0), si è ritenuto opportuno candidare al programma di sorveglianza anche questi pazienti pur con la consapevolezza che l'evoluzione della loro malattia sarebbe stata certamente peggiore di quella dei pazienti in stadio più basso. Infatti di questi 8 pazienti, 5 (62,5%) hanno sviluppato una ripresa di malattia dopo un intervallo di tempo variabile tra 8 e 36 mesi: un caso di recidiva locoregionale e 4 casi di metastasi a distanza. Il recupero chirurgico è stato ritenuto possibile e tentato in 3 pazienti ed è risultato radicale in tutti e tre i casi. Dei pazienti operati, 2 sono vivi e liberi da malattia rispettivamente a 55 e 60 mesi e uno è deceduto per evoluzione neoplastica come i rimanenti 2 pazienti non sottoposti a trattamento chirurgico. Infine dei 3 pazienti che non hanno sviluppato ripresa di malattia, uno è deceduto per causa non neoplastica e 2 sono vivi e liberi da malattia a 24 e 39 mesi dall'intervento primario.

Il costo della sorveglianza è uno degli argomenti più dibattuti in tema di follow-up del cancro coloretale. La valutazione del costo del nostro programma di sorveglianza, da noi effettuata basandoci semplicemente sul calcolo dei costi dei singoli esami eseguiti, sebbene indicativa, è sicuramente parziale. La valutazione del costo di un programma di follow-up, infatti, è particolarmente complessa dovendosi considerare la possibilità di eseguire, nel corso della sorveglianza, indagini di secondo livello come TC o TC-PET, dovendosi calcolare i costi dei reinterventi, nonché le spese indirette, come l'assenza dall'attività lavorativa ma dovendosi anche valutare, in relazione all'incremento di sopravvivenza, gli anni lavorativi guadagnati dai soggetti curati e la minore spesa per le cure palliative⁴⁴. I valori di 2087 e di 2519 € indicati quali costi delle indagini previste dal nostro programma quinquennale per ogni singolo paziente operato, rispettivamente, per cancro del colon o del retto, rappresentano, dunque, solo la base di partenza per il difficile calcolo del costo reale complessivo dell'applicazione integrale del programma. Tuttavia, al di là della problematica valutazione del rapporto fra incremento della sopravvivenza dovuto all'applicazione del follow-up e costo effettivo di quest'ultimo, vi è da dire che le cifre indicate, specie se si considera che esse coprono l'intero quinquennio di sorveglianza, non rappresentano certo, per il Servizio Sanitario, una base di partenza onerosa al punto da dover suggerire comunque il ricorso a schemi di follow-up meno intensivi e, dunque, meno costosi. A sostegno della tesi secondo la quale un follow-up intensivo produce vantaggi tali da giustificarne i costi, vi è un recente studio di Renehan che, basandosi sui risultati di una meta-analisi di 4 studi randomizzati,⁽²³⁻²⁷⁾ si è proposto di valutare in maniera comparativa il rapporto costo-beneficio di programmi ad alta o bassa intensità nel Regno Unito¹⁵. I risultati di questa analisi

mostrano un incremento della sopravvivenza nei gruppi a follow-up intensivo, con costi della sorveglianza per ogni singolo paziente o per ogni anno di vita guadagnato considerevolmente inferiori alla soglia di accettabilità del Sistema Sanitario Nazionale Britannico (rispettivamente 2.479£ e 3.402£) ¹⁵.

Esula, infine, dagli obiettivi del nostro contributo la valutazione dell'impatto dei ritmi della sorveglianza sulla qualità della vita degli operati. Tuttavia, poiché riteniamo che questo aspetto sia fondamentale al pari dell'incremento della sopravvivenza o dell'accettabilità dei costi, esso sarà oggetto di una nostra prossima indagine mirata. Al momento, possiamo solo considerare come indici indiretti dell'ottima accettabilità del programma di sorveglianza attuato, sia l'irrisorio *drop-out* registrato (1.9%) che l'alta percentuale di soggetti (98%) che hanno chiesto di essere seguiti anche dopo la scadenza del quinto anno. In letteratura i dati relativi all'impatto del follow-up sulla qualità della vita sono indubbiamente scarsi.⁴⁶⁻

⁴⁹ Due studi-inchiesta pubblicati sull'argomento giungono sostanzialmente a conclusioni analoghe. In generale emerge un'influenza positiva dei regimi intensivi sulla qualità di vita: la maggior parte dei pazienti infatti ha dichiarato di trarre un senso di sicurezza dai controlli ravvicinati e di non volerne diminuire la frequenza, considerandone i vantaggi comunque superiori agli svantaggi.⁴⁶ Nei gruppi a sorveglianza meno intensiva, viceversa, è risultato maggiore il numero di pazienti che provava ansia e disagio in occasione delle sporadiche visite di controllo ^{47,48}. Un più recente lavoro condotto in Inghilterra giunge a conclusioni sovrapponibili ⁴⁹. Anche in questo studio i pazienti intervistati dichiarano di desiderare di essere sorvegliati intensivamente in quanto rassicurati dalle visite, ritengono che le indagini eseguite non influenzino negativamente la loro qualità di vita e la maggioranza di essi preferisce che il programma di follow-up venga condotto in ospedale da un medico specialista (chirurgo, oncologo) piuttosto che da un infermiere specializzato o dal medico curante. Queste ultime modalità erano state suggerite, per altro non recentemente, da Kievit ⁵⁰ il quale, unica voce dissonante nel coro internazionale, giudicava talmente scarsa in termini di efficacia la valenza dei programmi di sorveglianza, da ritenere che l'obiettivo principale del follow-up dovesse essere il supporto psicologico da offrire al paziente piuttosto che l'individuazione precoce della ripresa di malattia e che, quindi, il chirurgo non se ne dovesse occupare, lasciandone l'incombenza, per l'appunto, ad infermieri e medici curanti.

Conclusioni

L'impiego di un programma di follow-up intensivo applicato con meticolosità e costanza su un rilevante numero di pazienti consecutivamente operati in maniera radicale (R0) per carcinoma coloretale, ha permesso di con-

seguire risultati più che soddisfacenti in termini di gestione e controllo delle evoluzioni sfavorevoli della malattia originaria.

Le serrate cadenze della sorveglianza hanno consentito una precoce individuazione di numerosi polipi adenomatosi il cui esame istologico, dopo altrettanto precoce polipectomia, non ha mai mostrato i segni della cancerizzazione. Esse hanno inoltre permesso la realizzazione di una chirurgia radicale nella grande maggioranza delle neoplasie coloretali metacrone e di quelle extra-coliche individuate.

Quanto alle recidive locoregionali e alle metastasi a distanza, l'applicazione di uno schema intensivo ha permesso la loro individuazione in fase asintomatica in più della metà dei casi. L'assenza di sintomatologia, a sua volta, si è mostrata elementare essenziale ai fini della radicalità chirurgica e, quindi, dell'incremento della sopravvivenza.

Sebbene la bassa incidenza complessiva di recidive e metastasi riscontrate nella serie in esame indubbiamente condizioni in senso negativo l'indice di efficacia (casi asintomatici di ripresa di malattia sottoposti a chirurgia radicale sul totale dei pazienti sorvegliati) del programma attuato, tuttavia, dalla valutazione analitica dei risultati, emergono, da un lato, l'indubbia utilità di indagini tradizionali quali la radiografia del torace, l'ecografia addominale e soprattutto la colonscopia e, dall'altro, la piena validità concettuale e pratica della sequenza costituita dai seguenti elementi: intensità dei controlli – diagnosi in fase asintomatica – radicalità chirurgica – aumento della sopravvivenza.

Tutto ciò ha, naturalmente, un costo che non è facile calcolare con esattezza in tutte le sue componenti ma che, alla luce di alcune analisi presenti in letteratura nonché della pur incompleta valutazione compiuta nel presente contributo, può essere considerato assolutamente alla portata di Paesi ad economia avanzata.

Infine, pur se mancano in letteratura evidenze probanti, i pochi dati disponibili sembrano mostrare l'assoluto gradimento dei pazienti nei confronti dei regimi intensivi di sorveglianza che sembrano generare assai meno ansietà di quelli più blandi, basati su controlli molto dilazionati e fondati solo su valutazioni cliniche e laboratoristiche.

L'esperienza maturata nel trascorso decennio, unitamente ai risultati della maggioranza delle meta-analisi presenti in letteratura, ci portano ad affermare che, fino a quando nuovi e qualificati studi non dimostreranno inconfutabilmente il contrario, un follow-up intensivo, pur rimodulato nel tempo in funzione dell'acquisizione di nuove evidenze in tema di efficacia delle varie indagini da impiegare, costituisca la migliore strategia di sorveglianza degli operati R0 per carcinoma coloretale.

Riassunto

OBIETTIVO: Lo scopo di questo studio retrospettivo è

quello di valutare l'efficacia, l'impatto sulla sopravvivenza e i costi di un programma di follow-up intensivo. **MATERIALE DI STUDIO:** Sono stati registrati in modo prospettico in un *data-base* dedicato i dati relativi a 790 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per carcinoma coloretale. Quattrocentocinquantesi pazienti, in cui la chirurgia è stata radicale, sono stati candidati ad un programma di sorveglianza sistematica della durata di 5 anni. La durata mediana del follow-up è stata di 42 mesi (range 2-108).

RISULTATI: Sono stati identificati 74 adenomi, 7 tumori metacroni, 11 neoplasie in sede extracoliche e 96 riprese di malattia (13 recidive locoregionali, 68 metastasi a distanza e 15 casi di combinazione di entrambe le evolutive). Il recupero chirurgico sulle riprese di malattia è stato tentato in 38 pazienti (39.6%) ed in 23 casi è risultato radicale (24.0%). La sopravvivenza mediana dei pazienti con ripresa neoplastica è stata di 38 mesi. La sopravvivenza globale a 5 anni dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale è stata significativamente migliore di quella dei pazienti non trattati con chirurgia curativa (60.0% vs 7.5%, $p < 0.0001$). La chirurgia radicale è stata possibile in 2 (4.8%) dei 42 pazienti sintomatici e in 21 (38.9%) dei 54 pazienti asintomatici. La sopravvivenza mediana dei pazienti con ripresa neoplastica asintomatica è stata significativamente più alta rispetto quella dei casi con evolutività sintomatica (20 vs 6 mesi, $p < 0.0001$). Il programma di follow-up adottato ha mostrato un'efficacia del 4.6% e ha comportato, per ogni singolo paziente, una spesa, calcolata in base all'importo delle indagini effettuate, di 2087,10 € per gli operati per tumore del colon e 2519.90 € per quelli operati per neoplasia del retto.

CONCLUSIONE: L'impiego di un programma di follow-up intensivo dopo resezione radicale per carcinoma coloretale ha permesso di individuare un consistente numero di riprese di malattia asintomatiche con un beneficio in termini di re-interventi curativi e di prognosi.

Bibliografia

- 1) Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM: *Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer Registry Data and Estimates for National Incidence for 1990*. Eur J Cancer, 1997; 33:1075-107.
- 2) Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS: *Incidence of colorectal carcinoma in the US. An update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994*. Cancer 1999; 85:1670-676.
- 3) *Colorectal Cancer*. In: Steward BW, Kleihues P, (eds): *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, 2003; 198-202.
- 4) Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al: *Cancer statistics, 2004*. CA Cancer J Clin 2004; 54:8-29.
- 5) Am Can Society. *Cancer facts and figures 2005*.
- 6) Labianca R, et al: *Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i tumori del colon-retto*. CNR, MIUR. Gennaio 2004.
- 7) Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, et al: *Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection*. Ann Intern Med, 1998; 129:27-35.
- 8) NCCN: *Colon cancer clinical practice guidelines in oncology*. J Natl Compr Cancer Network, 2003; 1:40-53.
- 9) NCCN: *Rectal cancer clinical practice guidelines in oncology*. J Natl Compr Cancer Network, 2003; 1:54-63.
- 10) Virgo KS, Wade TP, Longo WE, Coplin MA, Vernava AM, Johnson FE: *Surveillance after curative colon cancer resection: practice pattern of surgical subspecialists*. Ann Surg Onc, 1995; 2:472-482.
- 11) Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS: *Surveillance after colorectal cancer resection*. Lancet, 2000; 355:395-99.
- 12) Scholefield JH, Steele RJ: *Guidelines for follow up after resection of colorectal cancer*. Gut 2002; 51:3-5.
- 13) *Linee guida sul cancro del colon-retto*, Roma: ASSR, 2002.
- 14) Kievit J: *Colorectal cancer follow up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness*. Europ Journ Surg Oncol, 2000; 26:322-28.
- 15) Renehan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK: *Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection for colorectal cancer*. BMJ 2004; 328:81.
- 16) Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al: *Follow up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline*. BMC Cancer, 2003; 3:26.
- 17) Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST: *Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. BMJ, 2002; 324:1-8.
- 18) Jeffery GM, Hickey BE, Hider P: *Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2002; 1:CD002200.
- 19) Arriola E, Navarro M, Peres D, et al: *Imaging techniques contribute to increased surgical rescue of relapse in the follow-up of colorectal cancer*. Dis Colon Rectum 2006; 49:478-84
- 20) Rodriguez-Moranta F, Salò J, Arcusa A, et al: *Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial*. J Clin Oncol 2006; 24:386-93.
- 21) Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al: *Efficacy and cost of risk-adapted follow up in patients after colorectal cancer surgery: A prospective, randomized and controlled trial*. Eur J Surg Oncol 2002; 28:418-23.
- 22) Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al: *Mechanisms of improved survival from intensive follow up in colorectal cancer: a hypothesis*. BJC 2005; 92:430-33.
- 23) Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg K-G. *Follow up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow up*. Dis Colon Rectum 1995; 38:619-26.
- 24) Makela JT, Latinen SO, Kairaluoma MI: *Five-year follow up after radical surgery for colorectal cancer: results of a prospective randomized trial*. Arch Surg 1995; 130:1062-67.
- 25) Schoemaker D, Black R, Gilles L, Toouli J: *Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients*. Gastroenterology, 1998; 114:7-14.
- 26) Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD: *A prospec-*

- tive randomized study of follow up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*, 1997; 84:666-9.
- 27) Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A: *Role of follow up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective randomized trial*. *Dis Colon Rectum*, 1998; 41:1127-33.
- 28) GILDA (*Gruppo Italiano di Lavoro per la Diagnosi Anticipata*) *Tumori*, 1998; 84(suppl): 89.
- 29) Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R: *Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent: the GILDA trial*. *Surg Oncol*, 2004; 13:119-24.
- 30) Renehan AG and Wille-Jorgensen P: *A more prescriptive follow-up regimen for colorectal cancer*. *Colorectal Disease*, 2006; 8:623-25.
- 31) ESMO: *Minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer*. *Ann Oncol*, 2001; 12:1053-54.
- 32) Thomas A, Simmangs C, Hyman N, et al: *Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 2004; 47:807-17
- 33) Desch C, Benson AB, Somerfield MR et al: *Colorectal Cancer Surveillance:2005 Update of an American Society of clinical oncology practice guideline*. *J Clin Oncol*, 2005; 23:8512-519.
- 34) Tsantilas D, Ntinis A Petras P et al: *Metachronous colorectal adenocarcinomas*. *Tech Coloproctol*, 2004; 8:s202-s204
- 35) Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R, et al: *Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up*. *BJC*, 1997; 75:914-20.
- 36) Benson AB III, Desch CE, Flynn PJ, et al: *2000 Update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines*. *J Clin Oncol*, 2000; 18:3586-8.
- 37) Desch CE, Benson AB III, Smith TJ, et al: *Recommended Colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*, 1999; 17:1312-21.
- 38) Meyerhardt JA, Mayer RJ: *Follow up strategies after curative resection of colorectal cancer*. *Seminars in Oncology*, 2003; 30:349-60.
- 39) Longo WE, Johnson FE: *The preoperative assessment and post-operative surveillance of patients with colon and rectal cancer*. *Surg Clinics of North America*, 2002; 82:1091-108.
- 40) Bosset JF, Collette L, Calais G et al: *Chemotherapy with pre-operative radiotherapy in rectal cancer*. *N Engl J Med*, 2006; 355:1114-1123
- 41) Turk PS, Wanebo H. In: *Wanebo H, ed. Colorectal cancer*. St. Louis: Mosby Yearbook, 1993: 443-46.
- 42) Korner H, Soreide K, Stokkeland PJ, et al: *Systematic follow up after curative surgery for colorectal cancer in Norway: a population-based audit of effectiveness, cost and compliance*. *J gastrointest Surg*, 2005; 9:320-28.
- 43) Ohlsson B and Palsson B: *Follow up after colorectal cancer surgery*. *Acta oncologica*, 2003; 42:816-26.
- 44) Ohlsson B, Palsson B: *Follow-up after colorectal cancer surgery*. *Acta Oncologica*, 2003; 42:816-26
- 45) Wichmann MW, Muller C, Hornung HM et al: *Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer*. *World J Surg*, 2002; 26:732-36
- 46) Earle CC, Grunfeld E, Coyle D, Cripps MC, Stern HS: *Cancer physicians' attitudes toward colorectal cancer follow-up*. *Ann Oncol*, 2003; 14:400-05.
- 47) Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R, et al: *Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up*. *BJC*, 1997; 75:914-20.
- 48) Kjeldsen BJ, Thorsen H, Whalley D, Kronborg O: *Influence of follow-up on health-related quality of life after radical surgery for colorectal cancer*. *Scand J Gastroenterol*, 1999; 34:509-15.
- 49) Papagrigroriadis S and heyman B: *Patients' views on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making*. *Postgrad Med J*, 2003; 79:403-07.
- 50) Kievit J: *Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat*. *Europ Journ Canc*, 2002; 38:986-99.