

Università degli Studi di Napoli

“Federico II”

Facoltà di Medicina e Chirurgia

**Dottorato di Ricerca in Scienze Chirurgiche e Tecnologie
Diagnostico-Terapeutiche Avanzate**

XX Ciclo

Tesi di Dottorato di Ricerca

**“Studio randomizzato di confronto tra follow-up intensivo e
minimalista nei tumori coloretali dopo intervento curativo”**

Coordinatore

Candidato

Ch.mo Prof. Andrea Renda

Dott. Michele Liguori

ANNO ACCADEMICO 2006-2007

Indice

<i>Introduzione.....</i>	<i>Pag. 3</i>
<i>Considerazioni sulle strategie di follow-up.....</i>	<i>“ 5</i>
<i>Materiali e metodi.....</i>	<i>“ 8</i>
<i>Risultati.....</i>	<i>“ 17</i>
<i>Discussione.....</i>	<i>“ 18</i>
<i>Bibliografia.....</i>	<i>“ 20</i>

Studio randomizzato di confronto tra follow-up intensivo e minimalista nei tumori colon-rettali dopo intervento curativo

Introduzione

Il tumore del colon-retto costituisce una delle maggiori cause di mortalità per neoplasia. In Italia ogni anno vengono registrati 30.000 nuovi casi. Nonostante sia possibile impostare un trattamento chirurgico con intento radicale in più del 60% dei casi, la mortalità rimane elevata e in Italia si stimano circa 17.000 decessi/anno.

La storia naturale di questo tumore è nota nelle sue linee generali. Esiste un periodo maggiormente a rischio di ripresa della malattia costituito dai primi 24 mesi dall'intervento chirurgico. L'incidenza delle riprese di malattia decresce poi rapidamente e pazienti liberi da malattia a 5 anni possono ragionevolmente essere considerati guariti. Il fegato rappresenta la più comune sede di ripresa di malattia, ma si verificano anche metastasi ossee e polmonari. Recidive loco-regionali si verificano in circa il 20% dei pazienti.

Lo stadio della malattia al momento dell'intervento è tra i più importanti indicatori prognostici, mentre le modalità della diffusione metastatica sono correlate alla sede di insorgenza del tumore primitivo (colon vs retto). La conoscenza dei più comuni patterns di ripresa di malattia ha portato all'utilizzo, nelle strategie di sorveglianza post-operatoria, di procedure diagnostiche organo-specifiche quali la colonscopia, la radiografia del torace, la scintigrafia ossea, l'ecografia epatica, la TC addome. Il tasso di misura di tali procedure è però estremamente variabile tanto che nella pratica clinica sono stati

proposti e utilizzati schemi di follow-up di intensità molto differente: da un semplice controllo clinico fino all'utilizzo della laparotomia di second look.

Il follow-up dopo trattamento delle neoplasie con intento radicale può essere considerato come una forma particolare di screening, in cui l'obiettivo della sorveglianza è l'individuazione della ripresa di malattia in fase precoce. La tempestività della diagnosi determinerebbe, a sua volta, una migliore resa delle terapie. Come per i programmi di screening, il modo più appropriato per valutare l'efficacia di un programma di follow-up è verificare il suo impatto sulla sopravvivenza.

In letteratura esistono numerosi studi che hanno cercato di correlare le pratiche di follow-up nel carcinoma del grosso intestino con l'eventuale anticipazione diagnostica e la sopravvivenza. Quando il disegno sperimentale di questi studi non ha previsto la randomizzazione, la validità dei risultati generati può essere seriamente compromessa da almeno due importanti confonditori o bias : il lead time bias (distorsione che si verifica quando la sopravvivenza viene calcolata dalla data di diagnosi della ripresa di malattia : un'eventuale differenza nelle percentuali di sopravvivenza potrebbe, infatti, essere un artefatto imputabile alla sola anticipazione diagnostica) e length time bias (distorsione che si genera quando i casi individuati dai test di screening non rappresentano un campione casuale di tutti i casi della popolazione). Questi studi, pertanto, non possono costituire una solida base di evidenze per giustificare una specifica strategia di follow-up.

Considerazioni sulle strategie di follow-up

L'abitudine di seguire nel tempo i pazienti operati per cancro del colon e del retto è diffusa in moltissimi ambienti chirurgici in ogni parte del mondo, ma l'utilità di questi protocolli di follow-up rimane ancora incerta. Soprattutto non è mai stato dimostrato che essi portino ad un incremento del tasso di sopravvivenza a distanza dei pazienti operati radicalmente. Al contrario sono evidenti gli elevati costi che i sistemi sanitari devono sostenere per consentire l'attuazione di programmi di follow-up che prevedono l'esecuzione di numerosi esami, spesso molto raffinati e costosi.

Negli Stati Uniti dove ogni anno si ammalano 150.000 persone di carcinoma del retto si calcola che vengono effettuate annualmente 1.000.000 di visite per coorte di pazienti.

Questi dati mettono in evidenza che il problema è di vaste proporzioni sia umane sia finanziarie.

Quindi è indispensabile che l'effettuazione di questa pratica clinica risponda a precisi criteri e fornisca dei risultati controllati.

Gli scopi che un programma di follow-up post-chirurgico deve proporsi sono:

- 1) diagnosi precoce di recidiva;
- 2) individuazione dei tumori colon-rettali metacroni;
- 3) trattamento delle complicanze post-chirurgiche tardive;
- 4) sostegno psicologico del paziente;
- 5) valutazione di qualità dei trattamenti effettuati.

Se un programma di follow-up deve proporsi tali obiettivi, è anche necessario che tali obiettivi abbiano un documentabile riscontro.

La valutazione di efficacia può basarsi sui seguenti punti:

- 1) alto tasso di operabilità delle recidive a fini curativi;
- 2) basso tasso di mortalità e morbilità dovuta ai reinterventi;
- 3) evitare l'anticipazione di diagnosi di malattia incurabile;
- 4) basso tasso di test diagnostici falsamente positivi;
- 5) buon rapporto costo-benefici.

Da quanto detto risulta evidente che il successo delle strategie di follow-up dipenda dalle possibilità di diagnosticare le recidive quando sono ancora curabili.

Purtroppo, contrariamente alle aspettative, sembrerebbe dai dati in nostro possesso che la successione degli eventi biologici, caratteristici della formazione e crescita delle recidive del carcinoma coloretale, non sia un processo tempo dipendente, e che quindi si adatti male alla logica di follow-up post-chirurgico, che si basa proprio su una precisa relazione tempo/evento.

Dai dati della letteratura possiamo ritenere che solo il 30% delle recidive locali resecabili guariscono.

Il 10-20% (3-4% del numero totale) dei pazienti con metastasi epatiche sono candidati alla resezione epatica; dei pazienti sottoposti a resezione epatica solo il 25% (1% del totale) raggiunge la guarigione.

Il polmone rappresenta l'unica sede di metastasi dall'1% al 4% dei casi. Il tasso di guarigione dopo resezione è del 25% (0,25% del numero totale).

In base a queste considerazioni e ad altri dati ricavabili da una revisione della letteratura possiamo schematicamente affermare che di 100 pazienti operati radicalmente, 50 guariscono e 50 recidivano,

di questi 30 presentano recidive non resecabili e 20 recidive resecabili, di questi ultimi 14 muoiono e solo 6 guariscono; 6 guarigioni corrispondono al 30% delle recidive resecate e al 6% dei pazienti con tumore del colon-retto operati radicalmente.

Un altro obiettivo del follow-up è la prevenzione e la diagnosi precoce dei tumori colon-rettali metacroni che si cerca di realizzare con controlli endoscopici precoci. Da varie ricerche sappiamo che in una popolazione di pazienti operati per cancro del colon-retto, non sottoposti a follow-up endoscopico, il 10% circa svilupperà nel corso della vita un nuovo cancro del colon-retto, mentre nei pazienti sottoposti a follow-up endoscopico ciò avviene nel 2% dei casi.

Da quanto detto sembrerebbe che possano trarre vantaggio dal follow-up attivo in termini di prolungamento della sopravvivenza (riduzione della mortalità generale) il 6% dei pazienti operati con intento di radicalità per coloretale. Per quanto riguarda i vantaggi ottenuti con la sorveglianza del colon operato sembra di poter osservare che si dovrebbe ridurre dal 10 al 2% (prevenendone circa l'8%) la formazione di cancri metacroni.

Materiali e Metodi

Scopo dello studio

Scopo di questo studio è verificare se modalità diverse di follow-up influenzano il tasso di sopravvivenza dei pazienti operati radicalmente per cancro del colon-retto. In particolare se un follow-up intensivo comporta una più precoce diagnosi di ripresa di malattia e quindi una maggiore operabilità delle recidive e se vi è quindi un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni.

Pazienti arruolati

Dal settembre 2005 sono stati arruolati 72 pazienti, 45 maschi e 27 femmine con una età media di 67.5 anni (range 39-78). La distribuzione per stadi è stata la seguente : 38 in stadio II, 34 in stadio III.

Disegno dello studio

Il disegno dello studio prevede quattro bracci randomizzati : due per i tumori del colon e del retto intraperitoneale e due per i tumori del retto extraperitoneale. In entrambi i casi un braccio sarà di tipo minimale ed uno di tipo massimale. Il tipo massimale e quello minimale si distinguono per la presenza più o meno intensiva di metodiche di diagnosi per immagine.

Randomizzazione

Ai numeri di randomizzazione si accede telefonando ad un apposito ufficio in cui viene conservata la tabella di randomizzazione. I pazienti operati per tumore del colon-retto intraperitoneale, ai quali è assegnato un numero di random pari, sono inseriti nel programma di follow-up minimale e siglati come AI; coloro ai quali è assegnato un numero dispari sono inseriti nel programma di follow-up massimale e siglati BI. Analogamente i pazienti operati per tumore del retto extraperitoneale ai quali è assegnato un numero di random pari vengono inseriti nel programma di follow-up minimale e siglati come AE ; coloro ai quali viene assegnato un numero di random dispari vengono inseriti nel programma di follow-up massimale e siglati come BE.

Durata dello studio

Il follow-up verrà protratto fino al 5° anno dal trattamento primario o fino alla individuazione di una recidiva o fino al decesso del paziente. In caso di recidiva il paziente verrà seguito fino 5 anni dall'eventuale trattamento radicale.

Resoconti sono previsti ogni 2 anni orientati a verificare eventuali differenze fra i due bracci relativamente alla diagnosi precoce delle riprese della malattia e alla loro resecabilità. Il resoconto finale è previsto allo scadere dei 5 anni di follow-up dell'ultimo paziente entrato nello studio. Quindi il disegno globale prevede 10 anni di studio

Esclusione dallo studio

Vengono esclusi dallo studio :

- 1) I pazienti in stadio I e IV.
- 2) I pazienti che hanno subito una exeresi locale de cancro del retto.
- 3) I pazienti con età > 75 anni.
- 4) I pazienti in condizioni cliniche particolari.
- 5) I pazienti con incompleta stadi azione.

Schema dello Studio

Gli schemi dei programmi di follow-up per colon e retto sono riportati nelle tabelle I,II,III e IV.

Follow-up minimale (AI e AE)

Colon e retto intraperitoneale (AI)

- Visita + CEA ogni 3 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi per il 3° e 4° anno, alla fine del 5° anno.
- Colonscopia ogni 6 mesi nel 1° anno e successivamente ogni 3 anni fino a 75 anni se colon negativo.

Follow-up minimale

Retto extraperitoneale (AE)

- Visita + Esplor. rettale +CEA ogni tre mesi 3 mesi per 2 anni,ogni 6 mesi per il 3° e 4° anno,alla fine del 5° anno.
- Rettoscopia dopo 4 mesi.
- Colonscopia ogni 6 mesi nel 1° anno e successivamente ogni 3 anni fino a 75 anni se colon negativo.
- Ecografia addominale dopo 4 mesi e dopo 16 mesi dall'intervento.

Follow-up massimale

Colon e retto intraperitoneale (BI)

- Visita, Esami di laboratorio, CEA ogni 3 mesi per 5 anni.
- Colonscopia ogni 6 mesi nel 1° anno e successivamente ogni anno per 5 anni.
- Ecografia epatica ogni 6 mesi per 2 anni, poi ogni anno.
- Rx torace 1 volta all'anno per 5 anni.
- TAC addome-pelvi 1 volta all'anno per 5 anni.

Retto extraperitoneale (BE)

- Visita, Esplor. rettale, Esami di laboratorio, CEA ogni 3 mesi per 5 anni
- Colonscopia una volta all' anno per 5 anni.
- Rettoscopia ogni 4 mesi nel 1° anno.
- Ecografia epatica ogni 6 mesi per 2 anni poi ogni anno.
- Rx torace 1 volta all'anno per 5 anni.
- TAC addome-pelvi ogni 6 mesi per 2 anni poi ogni anno

Al momento della randomizzazione (tempo 0), la stadiazione del paziente deve documentare l'assenza di carcinoma residuo o metastatico o di polipi adenomatosi del colon-retto; devono essere negativi i seguenti esami: Rx torace, ecografia epatica (eseguiti da non più quattro mesi), colonscopia e CEA.

Schema per follow-up intensivo per colon

Esami	Mesi											
	0	4	8	12	16	20	24	30	36	42	48	60
Visita	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esami di laboratorio	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Colonscopia	X			X			X		X		X	X
RX torace	X			X			X		X		X	X
Ecografia addominale	X	X	X	X	X		X		X		X	X
Tac addome-pelvi	X			X			X		X		X	X

Schema per follow-up intensivo per retto

Esami	Mesi											
	0	4	8	12	16	20	24	30	36	42	48	60
Visita + E.R.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esami di laboratorio	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CEA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rettoscopia		X	X									
Colonscopia	X			X			X		X		X	X
RX torace	X			X			X		X		X	X
Ecografia addominale	X	X	X	X	X		X		X		X	X
Tac addome-pelvi	X		X	X		X	X		X		X	X

Risultati

Dal settembre 2005 ad oggi il follow-up medio dei 72 pazienti arruolati è stato di 15.6 mesi (range 27-3 mesi).La loro distribuzione nei quattro bracci è stata la seguente : 31 AI, 27 BI, 6 AE, 8 BE. Sono usciti dal follow-up 12 pazienti di cui 5 (1 AI, 2 BI, 1 AE, 1 BE) per fuga e 7 per decesso. Il follow-up medio dei pazienti in carico è di 19.66 mesi (con 20.61% di incidenza del retto extraperitoneale) mentre il follow-up medio delle fughe e dei decessi è di 11.5 mesi (con 42.1% di incidenza del retto extraperitoneale. Dei pazienti deceduti 5 (1 AI, 2 BI, 2 BE) sono deceduti per ripresa di malattia da 12 a 18 mesi dall'intervento principale, e 2 (1 AI, 1 BI) per altra causa. I pazienti viventi sono 60, 55 liberi da malattia, 3 (1 AI, 1 AE, 1 BE) con dubbio di metastasi o recidiva locale, 2 (1 AI e 1 BI) con metastasi. Uno di questi ultimi (AI) presentava una recidiva locale ed è stato rioperato dopo 12 mesi dall'intervento principale di resezione anteriore sec. Hartmann e di isteroannessetomia bilaterale e attualmente è vivente libero da malattia. L'altro paziente (BI) presenta una metastasi di 2 cm tra l'VIII e il V segmento epatico e deve essere sottoposto ad intervento chirurgico. La metastasi è stata scoperta attraverso l'ecografia epatica con CEA normale.

Discussione

Questo resoconto preliminare ha lo scopo di presentare lo stato di avanzamento del programma di studio sul follow-up del carcinoma del colon-retto intrapreso 2 anni fa, perché qualsiasi tentativo di trarre delle conclusioni partendo dai dati qui presentati avrebbe poco significato vista la brevità del follow-up e il numero ancora basso di pazienti inseriti nello studio (soprattutto per quanto riguarda i tumori del retto extraperitoneale).

Al momento attuale possiamo fare solamente alcune considerazioni :

- 1) Due pazienti (uno inserito nel gruppo minimale e l'altro nel gruppo massimale) nei quali la ripresa di malattia è stata individuata in una fase precoce, consentendo di effettuare un'exeresi a scopo curativo, è probabile che si siano giovati di un follow-up attivo.
- 2) Cinque pazienti (3 dei quali appartenenti al braccio massimale) sono deceduti fra il 12° e il 18° mese dall'intervento chirurgico per ripresa di malattia senza che sia stato possibile effettuare alcun trattamento con finalità curative. Avendo considerato a posteriori la correttezza del loro inserimento nello studio, dobbiamo considerare insuccessi del follow-up le storie cliniche di questi pazienti.

È chiaro che per ora dobbiamo fermarci alla cruda descrizione dei fatti aspettando a dare giudizi sull'efficacia del follow-up solo a conclusione dello studio. Per il momento ci sembra opportuno ricordare che, in virtù dei dati poco incoraggianti, anche se spesso contraddittori, riferiti in letteratura, non è più opportuno eseguire follow-up intensivi, costosi e poco graditi ai pazienti, al di fuori di studi randomizzati che abbiano lo scopo di testare definitivamente l'utilità delle metodiche prescelte.

Bibliografia

1. Decarli A, La Vecchia C, Negri E, Cislaghi C. Cancer mortality in Italy, 1989, and an overview of trends from 1955 to 1989. *Tumori* 1993; 79 : 151-65.
2. Bruinvels DJ, Stoiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A metanalysis. *Ann Surg* 1994; 219 : 174-82.
3. Graham Ra, Wang S, Catalano PJ, Haller DG, Postsurgical surveillance of colon cancer. *Am Surg* 1998; 1: 59-63
4. Suzuki K, Dozois RR. Curative of reoperation for locally recurrent rectal cancer. *Dis Col Rectum* 1996; 39 : 730-6.
5. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver TC, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114 : 7-14.
6. Virgo KS, Wade TP, Longo WE, Coplin MA, Vernava AM, Johnson FE. Surveillance after curative colon cancer resection: practice patterns of surgical subspecialists. *Ann Surg Oncol* 1995; 2 : 472-82
7. Mosconi P, Andreoni B, Confalonieri C. A randomized trial of intensive vs minimalist follow-up of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. The pilot phase. *ASCO* 1998.
8. Makela J, Laitinen S, Kairaluoma I. Early results of follow-up after radical resection for colorectal cancer. Preliminary results of a prospective randomized trial. *Surgical Oncology* 1992; 1 : 157-61.