

L'utilità della colonscopia nel follow-up dei pazienti operati per cancro del colon-retto. Analisi retrospettiva e revisione della letteratura

Gi. ROMANO, G. COCCHIARA, S. MANIACI, G. BUSCEMI, S. BUSCEMI, F. CALDERONE, F.P. GIOÈ, M. ROMANO

RIASSUNTO: L'utilità della colonscopia nel follow-up dei pazienti operati per cancro del colon-retto. Analisi retrospettiva e revisione della letteratura.

Gi. ROMANO, G. COCCHIARA, S. MANIACI, G. BUSCEMI, S. BUSCEMI, F. CALDERONE, F. P. GIOÈ, M. ROMANO

Per migliorare la sopravvivenza dopo intervento chirurgico di resezione colica o di resezione anteriore del retto per neoplasia, è necessario seguire questi pazienti per valutare l'eventuale comparsa di recidive locali o di tumori metacroni.

Dall'ottobre 2002 al gennaio 2006, di 864 pazienti sottoposti a pancoloscopia, 68 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico curativo per adenocarcinoma coloretale. Si trattava di 36 uomini e 32 donne con età media di 63 anni. In 19 veniva eseguita una emicolectomia sinistra, in 28 una resezione anteriore del retto, in 18 una emicolectomia destra e in 3 una resezione del trasverso. I pazienti sono stati inseriti in un programma di sorveglianza endoscopica: annualmente per i primi 2 anni e, se l'esame strumentale era negativo, dopo ulteriori 3 e 5 anni.

In due dei 68 pazienti osservati è stata riscontrata una lesione sospetta per recidiva di adenocarcinoma che in entrambi i casi, all'esame istologico, risultava essere invece un granuloma. Sono stati diagnosticati, inoltre, 3 polipi adenomatosi del colon destro, 2 del colon trasverso (uno villosa e uno tubulare), 5 del colon discendente (3 tubulari e due villosi) e uno tubulo-villoso del retto. Non sono state osservate neoplasie metacrone.

Dai dati della nostra casistica si evince che, nonostante non siano state osservate recidive locali o neoplasie metacrone, il riscontro di 11 nuovi polipi nei 68 pazienti studiati suggerisce che nei pazienti operati per neoplasia coloretale l'impiego della colonscopia è il 'gold standard' per una diagnosi di nuovi polipi oltre che di recidive.

SUMMARY: The impact of colonoscopy in patient follow-up after surgery for colorectal cancer. A retrospective study and literature review.

Gi. ROMANO, G. COCCHIARA, S. MANIACI, G. BUSCEMI, S. BUSCEMI, F. CALDERONE, F. P. GIOÈ, M. ROMANO

To improve survival rate after colon or rectum resection for cancer patients should be strictly followed up in order to identify possible local disease relapse or metachronous neoplasia.

From October 2002 to January 2006, 864 patients had undergone colonoscopy and 68 were treated surgically for colorectal adenocarcinoma. Of these, 36 were men and 32 women, with a mean age of 63 years. Nineteen of the patients underwent a left colectomy, 28 an anterior resection, 18 a right colectomy and 3 a resection of the transverse colon. For all these patients follow-up program include a colonoscopy performed annually for the first two years, and subsequently, if the results were negative, after a further three and then five years.

Out of 68 patients, 2 showed suspect anastomotic recurrence, which proved to be granulomas at the histological examination. In addition, in 11 cases, there were 3 right colon adenomatous polyps, 2 transverse colon polyps (one villous and the other tubular), 5 descending colon polyps (three tubular and two villous) and 1 tubulo-villous polyp of the rectum. No metachronous neoplasias were observed.

An examination of the data resulting from our own 68 cases shows that, in spite of the fact that no local disease relapse or metachronous neoplasia was observed, the identification of 11 polyps would suggest that the use of colonoscopy in such patients might be the gold standard for early diagnosis of recurrences and new polyps.

KEY WORDS: Cancro colon-retto - Chirurgia - Colonscopia - Follow-up.
Colorectal cancer - Surgery - Colonoscopy - Follow-up.

Premessa

Il cancro del colon-retto (CCR) è la seconda causa di morte nel mondo occidentale; in Italia ha una incidenza di 45-60 nuovi casi per 100.000 abitanti (1,2). Per migliorare la sopravvivenza dopo l'intervento chirurgico di resezione colica o di resezione an-

teriore del retto, è necessario seguire questi pazienti nel tempo, per valutare l'eventuale comparsa di recidive locali e/o di una neoplasia metacrona, anche se il preciso ruolo della sorveglianza a distanza dall'intervento risulta ancora non chiaro (3-7). Per raggiungere tale obiettivo, oltre alla clinica, è necessario impiegare le metodiche di laboratorio e la diagnostica per immagini, tra cui la TC, l'ecografia e la pancoloscopia.

Pazienti e metodi

Presso l'Unità di Chirurgia Generale, dell'Uremico e dei Trapianti d'Organo dell'Università degli Studi di Palermo, dall'ottobre 2002 al gennaio 2006, 68 di 864 pazienti nei quali è stata eseguita una pancoloscopia sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per adenocarcinoma coloretale, intervento definito curativo secondo i seguenti criteri: assenza di metastasi locali e/o epatiche e/o carcinosi peritoneale evidenziabili pre- e intraoperatoriamente e margini di resezione liberi da malattia neoplastica all'esame istologico definitivo. Si trattava di 36 uomini (52%) e 32 donne (48%), con età media di 63 anni. In 19 era stata eseguita una emicolectomia sinistra, in 28 una resezione anteriore del retto, in 18 una emicolectomia destra e in 3 una resezione del traverso.

Dalla analisi retrospettiva sono stati esclusi i pazienti con poliposi familiare, quelli con cancro del colon ereditario non poliposico e quelli affetti da malattie infiammatorie croniche, quali la rettocolite ulcerosa e il morbo di Crohn. I pazienti sono stati inseriti in un programma di sorveglianza endoscopica: annualmente per i primi 2 anni e, se l'esame era negativo, a 3 e 5 anni dall'intervento chirurgico.

Risultati

In due dei 68 pazienti è stata riscontrata una lesione sospetta per recidiva anastomotica che all'esame istologico è risultata essere un granuloma. Sono stati diagnosticati, inoltre, in 11 casi (16%): 3 polipi adenomatosi del colon di destra; 2 del colon trasverso (uno villosi e uno tubulare); 5 del colon discendente (3 tubulari e due villosi); un polipo tubulo-viloso del retto. Non sono state osservati adenocarcinomi metacroni né recidive locali intraluminali.

Discussione

Negli ultimi venti anni sono stati pubblicati diversi studi che valutano l'efficacia del follow-up dei pazienti con cancro del colon-retto (CCR) operato e le conclusioni sono controverse riguardo alla possibilità di migliorarne la sopravvivenza (8). Una recente meta-analisi, eseguita su 1342 pazienti, sembra evidenziare che con una sorveglianza intensiva ci possa essere una riduzione della mortalità (9).

Secondo Abulafi et al., analizzando i primi cinque anni dopo il trattamento chirurgico per CCR, la maggiore frequenza di recidive si manifesta entro i primi 24 mesi (10, 11). In un recente studio multicentrico retrospettivo, eseguito su 5230 pazienti operati in maniera curativa per CCR, viene invece dimostrato che le recidive neoplastiche incrementano rapidamente nei primi 3 anni di follow-up e più lentamente nei successivi due anni e sono comunque più frequenti negli stadi II e III (TNM)(11). Secondo altri autori, nel 20-50% dei casi le recidive hanno una manifestazione clinica ben definita e/o evidenziabile attraverso l'esame clinico (12-14), anche se talvolta i sintomi sono aspecifici. Infatti, solo raramente sintomi e segni, come il dolore pelvico e/o la rettorragia, si manifestano in uno stadio precoce di ripresa di malattia, come si evince da alcuni studi che dimostrano che l'esame clinico in assenza di sintomi è privo di efficacia diagnostica (15-19). Dall'analisi dei dati riportati da vari autori, si dimostra come le recidive anastomotiche si verificano in una percentuale del 2-4% (3, 9, 20-36); Alcuni autori considerano il cancro del colon e quello del retto due entità anatomo-cliniche differenti: infatti, le recidive nelle anastomosi coloretali per cancro del retto hanno un'incidenza mediamente più alta di 10 volte rispetto alle colocoliche, ma se si realizza l'escissione totale del mesoretto le recidive per cancro del retto risultano essere inferiori al 10% (37-42).

Dalla revisione della letteratura si evidenzia che le recidive del CCR quando danno una manifestazione clinica si associano solitamente a una diffusione neoplastica pelvica o intra-addominale tale da non permettere un reintervento oncologicamente curativo (3, 9, 16, 17, 20-36). Alcuni Autori consigliano di eseguire il follow-up di questi pazienti ogni 3-6 mesi per i primi due anni e ogni 6-12 mesi nei successivi (14, 16, 18). Sebbene non vi siano molti studi che dimostrino che il follow-up colonscopico migliori la sopravvivenza dei pazienti operati per CCR (4, 9), molti chirurghi lo consigliano per i primi 5 anni dopo l'intervento chirurgico. In un recente studio, eseguito tramite un questionario spedito a 1641 membri dell'*American Society of Colon and Rectal Surgeons*, dei quali solo 582 lo restituivano completo, è stato evidenziato che i mezzi diagnostici maggiormente usati per il follow-up dei pazienti operati per CCR erano la colonscopia e il dosaggio del CEA; tutti indicavano una colonscopia almeno una volta entro 5 anni, circa il 50% a 12 e 48 mesi dall'intervento chirurgico, il 26% a 12 e 24 mesi, mentre il 14% annualmente, il 10% una sola volta a 5 anni dall'intervento chirurgico (8).

Tutti i malati affetti da una neoplasia coloretale che vengono sottoposti ad intervento chirurgico cu-

rativo rimangono a rischio per lo sviluppo di una seconda neoplasia colo-rettale definita col termine di cancro metacrono (37-42). Il rischio di un cancro metacrono non è molto alto e varia dallo 0,5 al 3,6%; la variabilità dipende dalla durata del follow-up e dalla sopravvivenza del malato, mentre l'incidenza dopo l'intervento chirurgico è dello 0,35% per anno (43-47). Secondo Lan et al., l'incidenza cumulativa di adenocarcinomi metacroni è dell'1,12%, dato che emerge dall'analisi di 3.846 pazienti affetti da CCR e sottoposti ad intervento resettivo curativo, in 20 anni di follow-up, con una incidenza annuale dello 0,18%. Altri Autori riportano, una percentuale di neoplasie metacrone dello 1,2%-1,8% entro i primi 5 anni di follow-up colonscopico. Dall'esame di altre casistiche, si osserva una estrema variabilità dell'incidenza di neoplasie metacrone (0,6%-9%) (48-53), che può dipendere da diversi fattori: la definizione di neoplasia metacrona in relazione al tempo intercorso (da 6 mesi a 3 anni) dalla chirurgia resettiva alla sua diagnosi, la durata del follow-up, la tipologia prospettica o retrospettiva dello studio (47, 52, 53).

Bibliografia

1. Ponz de Leon, Passatelli R, Scalmani A, Di Gregorio C, Fante R, Zanghieri G, Roncucci L, Sant M, Micheli A. Descriptive epidemiology of colorectal cancer in Italy: the 6-years experience of a specialist registry. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 367-71
2. Ponz del Leon M, Marino M, Benfatti P, Rossi G, Menigatti M, Pedroni M, Di Gregorio C, Losi L, Borghi F, Scarselli A, Ponti G, Roncati B, Zangardi G, Abbati G, Ascari E, Roncucci L. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasm in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Ann Oncol* 2004; 15: 940-6.
3. Kievit J. Colorectal cancer follow-up. A reassessment of empirical evidence of effectiveness. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 322-8.
4. Shoemaker D, Black R, Giles L, Touli J. Colonoscopy, liver CT and chest radiography do not influence five year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14.
5. Makela J, Laitenem S, Kairalouma M. Five year follow-up after radical surgery for colorectal cancer in a prospective randomized study. *Ann Surg* 1994; 220: 206-11.
6. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Gaffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619-26.
7. McArdele C. ABC of colorectal cancer: effectiveness of follow-up. *Br Med J* 2000; 321: 1332-5.
8. Giordano P, Efron J, Vernava III AM, Weiss EG, Noguera JJ, Wexner SD. Strategies of follow-up for colorectal cancer: a survey of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Tech Coloproctol* 2006 10: 199-07.
9. Renehan AG, Egger M, Saunderson MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Br Med J* 2002; 324: 813-16.
10. Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problems, mechanisms, management, and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994; 81: 7-19.
11. Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: A multicentric study. *Surgery* 2007; 141: 67-5.
12. Bohm B, Schwenk W, Huckle HP, Stock W. Does methodic long term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 280-86.
13. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Feger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666-69.
14. Schoemaker D, Black R, Giles L, Touli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5 year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14.
15. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DJ. Postsurgical surveillance of colon cancer. Preliminary cost analysis of physician, carcinoembryonic antigen testing, chest X ray and colonoscopy. *Ann Surg* 1998; 228: 59-3.
16. Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, Moertel CG, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rate after resection. *Ann Intern Med* 1998; 129: 27-5.
17. Beart RW, O'Connell MJ. Postoperative follow-up of patients with carcinoma of the colon. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 361-3.
18. Ovaska J, Jarvinen H, Kujara H, Perttala I, Mecklin JP. Follow-up of patients operated for colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1990; 159: 593-96.
19. Tornquist A, Ekelund G, Leandroer L. The value of intensive fol-

Conclusioni

I dati della letteratura confermano che è controverso che la colonscopia nel follow-up dei pazienti operati di cancro coloretale possa migliorarne la sopravvivenza, anche se la metodica è utilizzata correntemente nella pratica clinica assieme ad altre procedure diagnostiche, come la TC, la ricerca del sangue occulto nelle feci ed il dosaggio del CEA (4, 5). In uno studio di Cuquerella et al., nel quale 112 pazienti operati di cancro sono stati seguiti per almeno 5 anni, la colonscopia ha dimostrato nel 44% di essi polipi sincroni e nel 33% polipi metacroni (54). Mathew et al. in un recente lavoro riportano, su un totale di 105 pazienti sottoposti a follow-up anche endoscopico, 24 polipi adenomatosi in un intervallo di tempo di 5 anni (55).

Dall'esame dei nostri dati si evince che, nonostante non si siano osservate recidive locali o neoplasie metacrone, il riscontro di 11 polipi metacroni (16%) nei 68 pazienti studiati suggerisce come la colonscopia sia utile per diagnosticare la comparsa di nuovi polipi in questo gruppo di pazienti ad alto rischio.

- low-up after curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 1982; 69: 725-28.
20. Whittaker M, Goligher JG. The prognosis after surgical treatment for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1976; 63: 384-88.
 21. Pescatori M, Mattana C, Maria G, Ferrara A, Lucibello L. Outcome of colorectal cancer. *Br J Surg* 1987; 74: 370-72.
 22. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Result of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062-67.
 23. Slanet CA Jr, Grimson R. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1205-1219.
 24. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievet J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-82.
 25. Ohlsson B, breland U, Ekberg H, Graffner H, Tramborg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619-26.
 26. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Stemberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shine M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerder H, Stewart ET. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *New Engl J Med* 1993; 329: 1977-81.
 27. Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, Pye G, Sheffield J, James PD, Balfour TW. Randomized controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Result for first 107,349 subjects. *Lancet* 1989; 1: 1160-64.
 28. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Bech K, Sondergaard O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. *Scand J Gastroenterol.* 1989; 24: 599-06.
 29. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Shuman LM, Eder F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
 30. Vernava AM III, Longo WE, Virgo KS, Coplin MA, Wade TP, Johnson FE. Current follow-up strategies after resection of colon cancer: results of a survey of members of the American Society of Colon and Rectal Surgeon. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 573-83.
 31. Fleisher DE, Golberg SB, Browning TH, Cooper JN, Friedman E, Goldner FH, Keeffe EB, Smith LE. Detection and surveillance of colorectal cancer. *JAMA* 1989; 261: 580-85.
 32. The Standards Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons (1992). Practice parameters for the detection of colorectal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 3385: 9-390.
 33. Fisher DS (1996). Follow-up of cancer: a handbook for physicians, 4th edn. Lippicott-Rave, Philadelphia.
 34. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
 35. Desch CE, Benson AB III, Smith TJ, Smith TJ, Flynn PJ, Krause CL, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Pfister DG, Somerfield MR. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312-1321.
 36. Virgo KS, Vernava AM III, Longo WE, McKirgan LW, Johnson FE. Cost of patient follow-up after potentially colorectal cancer treatment. *JAMA* 1995; 273-41.
 37. Bussey HJ, Wallage MH, Morson BC. Metachronous carcinoma of the large intestine and intestinal polyps. *Proceedings of The Royal Society of Medicine* 1969; 60: 208-10.
 38. Ekelund Gr, Pihl B. Multiple carcinomas of the colon and rectum. *Cancer* 1974; 33: 1630-4.
 39. Kronborg O, Hage E, Deichgraeber E. A prospective, partly randomized study of the effectiveness of repeated examination of the colon after polypectomy and radical surgery for cancer. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 879-84.
 40. Agrez MV, Ready R, Ilstrup D, Beart RW Jr. Metachronous colorectal malignancies. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 569-74.
 41. Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, Watson P, Tapia P, Blatchford GJ, Christensen MA. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 388-93.
 42. Bulow S, Svendsen LB, Mellemaard A. Metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77: 502-5.
 43. Holm T, Johansson H, Cedermark B, Ekelund G, Rutqvist LE. Influence of hospital and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1997; 84: 657-63.
 44. Porter Ga, soskolne CL, Yakimets WW, Neuman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 157-67.
 45. Mc Ardle CS, Ole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and ultimate survival. *Br Med J* 1991; 302: 151-05.
 46. Steele RJ. The influence of surgeons case volume on outcome in site-specific cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 211-13.
 47. Harmon JW, Tang JS, Gordon TA, Bowman HM, Choti Ma, Kaufman A, Bender JS, Duncan MD, Magnuson TH, Lillemoed KD, Cameron JL. Hospital volume can serve as surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcome in colorectal resection. *Ann Surg* 1999; 230: 404-13.
 48. Panageas KS, Scharg D, Riedel E, Bach PB, Begg CB. The effect of clustering of outcome on the association of procedure volume surgical outcome. *Ann Intern Med* 2003; 139: 658-65.
 49. Barrier A, Houry S, Huguier M. The appropriate use of colonoscopy in the curative management of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13: 93-8.
 50. Mcfall MR, Woods WGA, Miles FA. Colonoscopic surveillance after curative colorectal resection: result of empirical surveillance programme. *Cyorectal Dis* 2003; 5: 233-40.
 51. Legget BA, Cornwell M, Thomas LR. Characteristics of metachronous colorectal carcinoma occurring despite colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 603-8.
 52. Green RJ, Metlay JP, Propert K. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of intergroup 0089. *Ann Intern Med*, 2002; 136: 261-69.
 53. Lan YT, Lin JK, Li AFY, Chen WS, Jang JK, Wang HS, Chang SC. Metachronous colorectal cancer: necessity of post-operative colonoscopic surveillance. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 121-25.
 54. Cuquerella J, orti E, canelles P, Martinez M, Quiles F, Sempere J, Bixquert M, Medina. Colonoscopic follow-up of patients undergoing curative resection of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 415-20.
 55. Mathew J, Saklani AK, Borghol M. Surveillance colonoscopy in patients with colorectal cancer: how often should we be doing it? *Surgeon* 2006; 4: 3-5.