

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN ONCOLOGIA

XXIV CICLO

Coordinatore: Prof.ssa F. Stivala

Dott. Marco Santangelo

Il follow up nel cancro del colon-retto

TESI DI DOTTORATO

Tutor: Chiar.mo Prof. A. Licata

ANNO ACCADEMICO 2010/2011

Indice

| | |
|--------------------|---------|
| Introduzione | pag. 1 |
| Materiali e metodi | pag. 5 |
| Risultati | pag. 8 |
| Discussioni | pag. 13 |
| Conclusioni | pag. 21 |
| Bibliografia | pag. 23 |

Introduzione

Il cancro del colon-retto (CCR) rappresenta un neoplasia di grande impatto sociale. È la seconda causa di morte per tumore in Italia come del resto in tutta l'Europa e nel nostro Paese l'incidenza varia, nelle diverse Regioni, da 26 a 53 nuovi casi/anno ogni 100.000 abitanti; i tassi più alti si registrano nel centro-nord dell'Italia.

I pazienti che muoiono a causa di questa patologia sono circa 18.000 all'anno e le proiezioni future ipotizzano un ulteriore aumento. In Sicilia l'incidenza del tumore del colon retto è di 4.500 nuovi casi l'anno, circa il 12% dei casi rispetto ai dati nazionali.

La completa asportazione della neoplasia con margini di resezione indenni, con mesocolon e linfonodi inglobati rappresenta il corretto atto chirurgico da eseguire; nonostante la radicalità oncologica, circa la metà dei pazienti sviluppa recidive di malattia e la loro sopravvivenza mediana non supera i due anni¹. La maggior parte di queste recidive si sviluppa in pazienti con malattia complicata, o meglio

avanzata, alla prima diagnosi; neoplasia che coinvolge la parete del colon o del retto a tutto spessore, ancor peggio se causa di perforazione, adesione o infiltrazione degli organi circostanti, o malattia diffusa ai linfonodi. E nonostante la recidiva neoplastica, bisogna non sottovalutare che i pazienti affetti da CCR sono ad elevato rischio di sviluppo di una seconda neoplasia dello stesso tratto di intestino o un cancro dell'intestino metacrono, specialmente nei pazienti al di sopra dei 60 anni o in quelli giovani¹.

Studi eseguiti da prestigiosi Autori mettono in evidenza che l'incidenza della recidiva locale dopo resezione curativa e radicale è di circa il 20%, attestandosi come la complicanza meno comune della ripresa di questa malattia. Il fegato rappresenta il bersaglio principale delle metastasi a distanza, seguito dal polmone; encefalo ed apparato scheletrico risultano organi meno colpiti come sedi di secondarismi. In genere la maggior parte delle riprese di malattia hanno luogo entro i primi 24 mesi dall'intervento chirurgico radicale².

Migliorare la sopravvivenza risulta dunque una scelta importante; ed a questo proposito risulta decisivo non solo lo screening della neoplasia, atto a ridurre

l'incidenza della malattia neoplastica, ma anche il follow up dopo il trattamento primario, che potrebbe incidere in modo significativo nel miglioramento della qualità di vita del paziente e soprattutto consentirebbe di individuare precocemente le recidive.

Abitualmente i chirurghi seguono i loro pazienti ad intervalli regolari dopo un intervento di resezione “apparentemente” curativo. Ma gli studi recenti hanno finora messo in evidenza la mancanza di consenso su un modello di follow-up da seguire tra i medici di tutto il mondo.

Il principale scopo del programma di follow up dopo chirurgia radicale del CCR o qualsiasi altra neoplasia è quello di migliorare la sopravvivenza del paziente. Per ottenere tale scopo i pazienti vengono studiati ed analizzati alla ricerca di una recidiva precoce o di una seconda neoplasia del colon-retto con l'intento di un ulteriore trattamento chirurgico curativo; un solo esame purtroppo, come avviene anche in altre patologie neoplastiche, non è sufficiente per diagnosticare recidive di malattie e per tale ragione ne vengono usati diversi¹.

Entusiastiche convinzioni che follow-up di tipo intensivo possano favorire interventi precoci e ridurre la mortalità per neoplasie colo-rettali si scontrano con realtà di tipo economico e statistico.

Scopo dello studio, vista l'importanza clinica e sociale di questa neoplasia, della sua diffusione epidemiologica, nonché dei costi coi quali siamo concretamente obbligati a confrontarci quotidianamente nella gestione dei pazienti, ed in questo caso di quelli affetti da CCR, è quello di verificare e valutare il grado di efficacia di un follow up di tipo intensivo versus uno di tipo minimalista; il loro reale significato sulla sopravvivenza, e su quale dei due debba essere preferito nei pazienti e soprattutto su come questo debba essere condotto (tempi, esami diagnostici effettuati), e valutarne il rapporto costo-beneficio.

Materiali e metodi

Da Marzo 2003 ad Aprile 2006 nel Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Trapianti d'Organo e Tecnologie Avanzate dell'AOU Gaspare Rodolico di Catania sono stati sottoposti a chirurgia per neoplasia del colon-retto 193 pazienti.

I criteri di inclusione dei suddetti pazienti in questo studio sono stati:

- pazienti operati con intento radicale per CCR;
- stadiazione B2 o superiore secondo Astler-Coller

per un totale di 144 pazienti.

I restanti pazienti (49) non sono stati inclusi principalmente per:

- presenza di metastasi a distanza
- stadiazione A o B1 secondo Astler-Coller
- decessi post-operatori
- programma di follow up eseguito presso altri nosocomi o pazienti persi.

Tali pazienti sono stati osservati per 60 mesi secondo un nostro schema di follow up (Fig.1) modificato negli anni.

I pazienti osservati durante il periodo di follow up sono stati, come precedentemente descritto, trattati secondo i principi di radicalità oncologica.

Le recidive sono state classificate come:

- loco regionali: ripresa di malattia nella sua sede originale o nella sua area di drenaggio linfatico;
- metastasi a distanza: neoplasia secondaria insorta in sede diversa da quella loco regionale.

Inoltre, a seconda dello stadio della malattia i pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante, o nei casi di neoplasia del retto a terapia neoadiuvante quando possibile.

Figura 1

| Follow up | |
|---|--|
| <i>Modalità</i> | In relazione alla stadiazione per 5 anni |
| <i>Periodo</i> | A+B1: ogni 6 mesi per un anno, quindi annualmente B2: ogni 6 mesi per 2 anni, quindi annualmente C1+C2: ogni 3 mesi per un anno, ogni 6 mesi per il 2° e 3° anno, quindi annualmente |
| <i>Esame obiettivo e dosaggio CEA</i> | Ogni controllo |
| <i>Ecografia epatica</i> | Mai |
| <i>Colonscopia</i> | Ogni 4 anni |
| <i>Ecoendoscopia (Cancro del retto)</i> | A+B1: ogni anno per 3 anni B2+C1+C2: ogni 6 mesi per 2 anni, quindi annualmente |
| <i>TC addome</i> | A+B1: ogni anno per 3 anni B2+C1+C2: ogni 6 mesi per 2 anni, quindi annualmente |
| <i>Rx torace</i> | Ogni anno |

Risultati

I pazienti inclusi nello studio presentavano un'età media di 68 ± 11 anni (range 36-95 anni). Sono stati inclusi 80 uomini (55.5%) e 64 donne (44.5%).

L'intervento è stato eseguito in urgenza nel 16.6% dei casi (24 pazienti).

Le neoplasie sono state localizzate al colon nel 63.8% (92 pazienti) ed al retto nel 36.2% dei casi (52 pazienti).

La mortalità complessiva è stata del 3.6% (7 pazienti su 193); di questi 2 sono deceduti dopo chirurgia in elezione e 5 dopo chirurgia in urgenza.

Considerando invece gli stadi B2, C1 e C2 secondo Astler-Coller dei 144 pazienti inclusi nello studio sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- Stadio B2: 30.5% (44 pazienti)
- Stadio C1: 45.8% (66 pazienti)
- Stadio C2: 23.6% (44 pazienti)

Le riprese di malattia si sono verificate in 33 pazienti (22.9%), principalmente come metastasi a distanza (24 pazienti, 72.7%); di queste il 70.8% (17 pazienti)

derivavano da neoplasie primitive del colon; le riprese di malattia si sono state diagnosticate nell'81.8% nei primi tre anni del follow up.

I seguenti risultati sono rappresentati nella figura 2.

Figura 2

| | |
|----------------------|---|
| Età | 68 ± 11 anni (range 36-95 anni) |
| Sesso | 80 uomini (55.5%) e 64 donne (44.5%) |
| Urgenza / Elezione | Urgenza: 16.6% dei casi (24 pazienti) Elezione: 83.3% (120 pazienti) |
| Localizzazione | Colon 63.8% (92 pazienti) Retto 36.2% (52 pazienti) |
| Mortalità totale | 3.6% (7 pazienti su 193) 2 pazienti (1%) deceduti dopo chirurgia in elezione 5 pazienti (2.5%) deceduti dopo chirurgia in urgenza |
| Stadiazione | Stadio B2: 30.5% (44 pazienti) Stadio C1: 45.8% (66 pazienti) Stadio C2: 23.6% (44 pazienti) |
| Ripresa di malattia | 33 pazienti (22.9%) Metastasi a distanza: 24 pazienti, 72.7% Locoregionale: 8 pazienti, 24.2% Locoregionale + MTS: 1 paziente, 3.0 % |
| Metastasi a distanza | 70.8% (17 pazienti) derivavano da neoplasie primitive del colon 29.2% (7 pazienti) derivavano da neoplasie primitive del retto |
| Sedi di metastasi | Fegato 52%, 13 pazienti Polmone 20%, 5 pazienti Diversi organi 8%, 2 pazienti |

I pazienti che hanno presentato una ripresa di malattia, o locale o a distanza, sono stati trattati chirurgicamente con intento radicale nel 39.3% dei casi; di questi 7

pazienti su 24 (29.1%) sono stati sottoposti a chirurgia resettiva epatica, 6 pazienti su 8 (75%) a chirurgia di salvataggio su ripresa di malattia loco regionale; l'unico paziente che ha presentato recidiva di malattia sia locale che a distanza non è stato candidato all'intervento chirurgico per la presenza di numerose ripetizioni metastatiche sia a livello epatico che polmonare.

I pazienti che sono stati sottoposti a trattamento chirurgico per metastasi epatiche, hanno presentato un residuo di malattia R0 nell'85.7% dei casi (6 su 7 pazienti trattati), quelli operati per recidiva loco regionale il 66.6% (4 su 6 pazienti trattati).

La curabilità infine si è attestata intorno al 30.3% (10 pazienti su 33), e nello specifico, nel 50% per i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per recidiva loco-regionale (4 pazienti su 8), e del 25% per quelli trattati per metastasi epatiche (6 pazienti su 24).

I pazienti che sono stati trattati con chirurgia di salvataggio per ripresa di malattia hanno mostrato una sopravvivenza a 5 anni del 61.5% (8 pazienti su 13), mentre la sopravvivenza mediana si è attestata a 41 mesi.

Ben diverso è il dato dei pazienti che al momento della ripresa di malattia non sono stati candidati al trattamento chirurgico (20 pazienti su 33); per questi la sopravvivenza a 5 anni è stata del 5%.

Tale differenza è statisticamente significativa ($P < 0.0001$).

Dei 33 pazienti che hanno mostrato ripresa di malattia 12 erano sintomatici (36.3%), 21 asintomatici (63.6%). Solo per un paziente con ripresa di malattia sintomatica è stato possibile il trattamento chirurgico con intento di radicalità (3%), mentre in quelli asintomatici questo dato si è attestato intorno al 42.8% (9 pazienti su 21).

Tra i due gruppi la sopravvivenza mediana è stata di 6 mesi per i pazienti sintomatici, e 23 mesi per quelli asintomatici; differenza statisticamente significativa ($p < 0.0001$).

Nel gruppo dei 21 pazienti asintomatici il marcatore tumorale Cea ha rappresentato il primo indicatore di ripresa di malattia in 8 pazienti (38%); la TC addominale ha mostrato riprese di malattia come primo indicatore nel 33.3% dei casi (7 pazienti), la colonscopia nel 9.5% (2 pazienti).

Una semplice Radiografia del torace ha portato ad una maggiore percentuale di chirurgia R0 (66.6%, 2 su 3 pazienti con metastasi polmonari), seguita dalla colonscopia (50%, 2 pazienti su 4).

Infine l'efficacia del nostro follow up si è attestato intorno al 6.25%; infatti grazie ad esso sono stati trattati con intento chirurgico radicale 9 pazienti asintomatici dei 144 sorvegliati nel nostro programma.

Discussione

Il primo dato che emerge dalla letteratura e dai nostri risultati, è che il follow up per pazienti sottoposti a chirurgia per CCR è utile³.

Abitualmente i chirurghi seguono i loro pazienti ad intervalli regolari dopo un intervento di resezione “apparentemente” curativo. Ma gli studi recenti hanno finora messo in evidenza la mancanza di consenso su un modello di follow-up da seguire tra i medici di tutto il mondo.

Entusiastiche convinzioni che follow-up di tipo intensivo possano favorire interventi precoci e ridurre la mortalità per neoplasie colo-rettali si scontrano con realtà di tipo economico e statistico.

Anthony, in una recente revisione di due metanalisi, basate su 5 studi randomizzati^{4,5} ha descritto come un follow up di tipo intensivo presenti una sopravvivenza a 5 anni lievemente superiore ma significativa rispetto ad un follow di tipo minimalista.

Quattro⁶ recenti metanalisi (Renehan 2002, Jeffery 2002, Figueredo 2003, Renehan 2004)^{1,2,5,7} identificano in letteratura 6 studi randomizzati che mettono a confronto differenti programmi di follow up a bassa e ad alta intensità (Ohlsson 1995, Makela 1995, Kjeldsen 1997, Schoemaker 1998, Pietra 1998, Secco 2002)⁸⁻¹³. Tali studi raccolgono dati per un totale di 1679 pazienti con CCR, negli stadi non metastatici, senza evidenza di malattia dopo intervento chirurgico.

Obiettivo primario di tutti gli studi è stato la valutazione della sopravvivenza globale; complessivamente gli strumenti di sorveglianza utilizzati nei sei studi comprendono la valutazione clinica, la determinazione del CEA, l'Rx del torace, la ricerca di sangue occulto nelle feci, l'ecografia epatica, la TC dell'addome, lo studio endoscopico del grosso intestino⁶.

La combinazione e la frequenza delle indagini nei programmi di follow up ad alta e bassa intensità sono differenti nei vari studi ma omogenei nell'ambito di ciascuno di essi.

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 e bassa intensità) in tutti gli studi, ma le riaccensioni sono state sempre diagnosticate prima nei gruppi a sorveglianza intensiva. Ciò ha fatto sì, in 5 dei 6 studi, che proprio in tali gruppi si potesse procedere più frequentemente ad atti chirurgici con intento curativo⁹⁻¹³.

Nel complesso, dalle 4 metanalisi emerge una tendenza all'incremento della sopravvivenza per i gruppi a sorveglianza intensiva, valutabile nell'ordine del 10%^{1,4,5,7}.

Le linee guida di prestigiose Società Europee ed Americane, come l'American Society Clinical Oncology (ASCO)¹⁴, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)^{15,16}, e l'European Society Medical Oncology (ESMO)^{18,19} confermano che non c'è uniformità sui modelli di follow up da adottare; tale inconsistenza è da ricercare nei bassi livelli di evidenza delle singole procedure (Figura 3).

| | ASCO | NCCN | ESMO |
|--------------------------------------|--|--|---|
| physical examination | every 3-6 m. for 3 y. then every 6 m. up to 5 y. | every 3 m. for 2 y. then every 6 m. up to 5 y. | every 3-6 m. for 3 y. then every 6-12 m. up to 5 y. |
| cea routine | every 3 m. for at least 3 y. (stage II or III) | every 3 m. for 2 y. then every 6 m. up to 5 y. (T2 or greater) | no |
| liver sonography | no | no | every 6 m. for 3 y. then annually for 2 y. |
| colonoscopy | 3 y. after surgery then every 5 y. | after 1 y. if polipectomy then every 2-3 y. | *after 1y. then every 3 y. (colon) *every 5 y. (rectal cancer) |
| procto sigmoidoscopy (rectal cancer) | every 6 m. for 5 y. if not pelvic radiation | /////// | every 6 m. for 2 y. (with endosonography) |
| abdominal CT | annually for 3 years (high risk of recurrence) | annually for 3 years (high risk of recurrence) | with suspicion |
| chest CT | annually for 3 years (high risk of recurrence) | annually for 3 years (high risk of recurrence) | with suspicion |
| chest X-ray | no | /////// | every y. for 5 y. |

ASCO: American Society of Clinical Oncology
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
ESMO: European Society of Medical Oncology

y.: year or years
m.: month or months

Figura 3

Il nostro modello follow up è senza dubbio stato modificato nel corso dei decenni, diventando una sorveglianza che si è adattata allo stadio di malattia del CCR del paziente. Minimalista per gli stadi iniziali della malattia (A e B1 secondo Astler-Coller), intermedio ed intensivo negli stadi più avanzati, ma a nostro avviso non stressante per il paziente (Figura 4).

| | Follow up iniziale | Follow up modificato |
|---|---|--|
| <i>Modalità</i> | Lo stesso per tutti i pazienti per 10 anni | In relazione alla stadiazione per 5 anni |
| <i>Periodo</i> | Ogni 3 mesi per i primi 3 anni; ogni 6 mesi per i successivi 2 anni; annualmente per gli ultimi 5 anni. | A+B1: ogni 6 mesi per un anno, quindi annualmente B2: ogni 6 mesi per 2 anni, quindi annualmente C1+C2: ogni 3 mesi per un anno, ogni 6 mesi per il 2° e 3° anno, quindi annualmente |
| <i>Esame obiettivo e dosaggio CEA</i> | Ogni controllo | Ogni controllo |
| <i>Ecografia epatica</i> | Ogni anno | Mai |
| <i>Colonscopia</i> | Ogni anno | Ogni 4 anni |
| <i>Ecoendoscopia (Cancro del retto)</i> | Non prevista | A+B1: ogni anno per 3 anni B2+C1+C2: ogni 6 mesi per 2 anni, quindi annualmente |
| <i>TC addome</i> | Ogni anno | A+B1: ogni anno per 3 anni B2+C1+C2: ogni 6 mesi per 2 anni, quindi annualmente |
| <i>Rx torace</i> | Ogni anno | Ogni anno |

Figura 4

Dall'inizio dello studio a tutt'oggi il nostro programma di follow non è stato sottoposto ad alcuna modifica, prevedendo sin dai tempi l'utilizzo della TC al posto dell'ecografia, dotata di maggiore sensibilità, come indagine di I livello, permettendo la diagnosi precoce ed l'opportuno trattamento di lesioni primitive e secondarie.

L'applicazione di uno schema di tipo intensivo ci ha permesso di individuare precocemente metastasi a distanza e recidive loco-regionale ancor quando il paziente non presentava sintomi; l'assenza di sintomatologia si è dimostrata

fondamentale, come si evince dai risultati di questo studio, ai fini della chirurgia radicale.

La percentuale di curabilità del nostro programma si è attestata intorno al 30.3%, risultato in linea con i più elevati valori pubblicati¹⁹, sebbene l'efficacia del nostro programma sia stata lievemente inferiore di quella riportata in letteratura (10-15%)^{19,20}.

Il costo della sorveglianza è sicuramente uno degli argomenti più dibattuti in tema di follow up per cancro colo-rettale⁶.

La valutazione del costo di un programma di sorveglianza di CCR risulta particolarmente complessa, poiché ai costi parziali dei singoli esami di un programma prestabilito, dovrebbero aggiungersi indagini di II livello, come la TC-PET, dovendosi calcolare i costi dei re interventi, nonché le spese indirette, come l'assenza dall'attività lavorativa per malattia.

Il nostro programma di follow up ha un costo medio nel corso dei 5 anni compreso tra 2.000 e 3.000 €, a seconda soprattutto della stadiazione e della localizzazione della malattia.

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 Nazionale, una base di partenza onerosa al punto di dover suggerire comunque schemi di follow up meno intensivi e, dunque, meno costosi⁶.

I "problemi" economici si manifestano allorché durante il quinquennio di sorveglianza del paziente, questo presenti una recidiva di malattia da trattare in modo radicale o palliativo. In tali circostanze i costi aumenterebbero sensibilmente, tra spese chirurgiche, di degenza, di indagini strumentali, di ripresa all'attività lavorativa, come dimostrato nei costi calcolati da McArdle nel 2000² (Figura 5).

Costs of follow up, suggested by recent study from Italy

- £2530 per patient over five years
 - £9050 per recurrence detected
 - £39 890 for each case undergoing further surgery
 - £91 190 for each "cured" patient
-

Figura 5

Infine, ultimo considerazione riguarda l'eventuale disagio dei pazienti che si sottopongono a visite e procedure previste nel corso del follow up per CCR.

In generale emerge una influenza positiva nei regimi di tipo intensivo: la maggior parte dei pazienti infatti ha dichiarato di trarre un senso di sicurezza dai controlli ravvicinati e di non volere diminuire la frequenza degli stessi, considerandone i vantaggi comunque superiori agli svantaggi^{6,21}. Nei gruppi a sorveglianza meno invasiva risulta maggiore il numero dei pazienti che prova ansia e disagio in occasione delle sporadiche visite di controllo^{22,23}.

Resta a nostro avviso fondamentale, a prescindere dalla scelta di qualsiasi modello di follow up da seguire, il rapporto con il paziente, inteso come supporto psicologico, da porre al di sopra di qualsiasi indagine o visita; solo confortando il paziente e facendolo sentire al sicuro, questo riporrà in noi infinita fiducia, che lo aiuterà negli anni e nell'esecuzione di indagini non proprio piacevoli, ma di fondamentale importanza per la sua sopravvivenza.

Conclusioni

Concludendo, dai dati presenti in letteratura e da quelli ricavati dal nostro studio emerge che un follow up di tipo intensivo, applicato con serrate cadenze e svolto con accuratezza, permette di ottenere risultati più che accettabili in termini di accertamento e di sviluppo avverso della malattia.

I costi sembrano a nostro avviso accettabili nell'arco dello svolgimento del programma di follow up nell'arco dei 5 anni, sebbene gli stessi si possano crescere in caso di riprese di malattia, per costi di indagini di secondo livello e spese di attività chirurgica; ed i pazienti si sentono più confortati da follow di tipo intensivo rispetto ad altri minimalisti.

Diceva Northover²⁴ già nel 1998: “the process of follow-up, is a good thing, but evidence of that benefit is lacking” e per contro rispondeva Smith²⁵ sempre nello stesso anno “is it really better to know one has incurable metastases earlier than to believe one is well when one feels well?”.

Un follow up di tipo intensivo è sicuramente da preferire per il paziente sottoposto a chirurgia radicale per CCR, almeno fin quando nuovi dati in letteratura non metteranno in evidenza il contrario.

Bibliografia

- 1) Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care.
Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline.
BMC Cancer. 2003 Oct 6;3:26.
- 2) McArdle C.
ABC of colorectal cancer: effectiveness of follow up.
BMJ. 2000 Nov 25;321(7272):1332-5.
- 3) Anthony T, Simmang C, Hyman N, Buie D, Kim D, Cataldo P, Orsay C, Church J, Otchy D, Cohen J, Perry WB, Dunn G, Rafferty J, Ellis CN, Rakinic J, Fleshner P, Stahl T, Gregorcyk S, Ternent C, Kilkenny JW 3rd, Whiteford M; Standards Practice Task Force, The American Society of Colon and Rectal Surgeons.
Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer.
Dis Colon Rectum. 2004 Jun;47(6):807-17.
- 4) 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 Apr 6;324(7341):813. Review.
- 5) Jeffery GM, Hickey BE, Hider P.
Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer.
Cochrane Database Syst Rev. 2002
- 6) Cola B, Cuicchi D, Lecce F, Lombardi R, Ciaroni V, Dalla Via B.
Efficacy, impact on survival and cost of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer aim
Ann Ital Chir. 2008 Jan-Feb;79(1):1-12.
- 7) Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST.
Mechanisms of improved survival from intensive followup in colorectal cancer: a hypothesis.
Br J Cancer. 2005 Feb 14;92(3):430-3.

- 8) Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, Derchi L, Ferraris R.
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 Jun;28(4):418-23.
- 9) Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG.
Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up.
Dis Colon Rectum. 1995 Jun;38(6):619-26.
- 10) Mäkelä JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI.
Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial.
Arch Surg. 1995 Oct;130(10):1062-7.
- 11) Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J.
Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients.
Gastroenterology. 1998 Jan;114(1):7-14.
- 12) Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD.
A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer.
Br J Surg. 1997 May;84(5):666-9.
- 13) 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 study.
Dis Colon Rectum. 1998 Sep;41(9):1127-33.
- 14) Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Pfister DG, Virgo KS, Petrelli NJ; American Society of Clinical Oncology.
Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline.
J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8512-9.
- 15) Engstrom P.
Update: NCCN colon cancer Clinical Practice Guidelines.
J Natl Compr Canc Netw. 2005 Nov;3 Suppl 1:S25-8

- 16) Benson AB 3rd, Choti MA, Cohen AM, Doroshow JH, Fuchs C, Kiel K, Martin EW Jr, McGinn C, Petrelli NJ, Posey JA, Skibber JM, Venook A, Yeatman TJ; National Comprehensive Cancer Network.
NCCN Practice Guidelines for Colorectal Cancer.
Oncology (Williston Park). 2000 Nov;14(11A):203-12.
- 17) Van Cutsem EJ, Kataja VV; ESMO Guidelines Task Force.
ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer.
Ann Oncol. 2005;16 Suppl 1:i16-7
- 18) Tveit KM, Kataja VV; ESMO Guidelines Task Force.
ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer.
Ann Oncol. 2005;16 Suppl 1:i20-1.
- 19) Ohlsson B, Pålsson B.
Follow-up after colorectal cancer surgery.
Acta Oncol. 2003;42(8):816-26.
- 20) Körner H, Søreide K, Stokkeland PJ, Søreide JA.
Systematic follow-up after curative surgery for colorectal cancer in Norway: a population-based audit of effectiveness, costs, and compliance.
J Gastrointest Surg. 2005 Mar;9(3):320-8.
- 21) Earle CC, Grunfeld E, Coyle D, Cripps MC, Stern HS.
Cancer physicians' attitudes toward colorectal cancer follow-up.
Ann Oncol. 2003 Mar;14(3):400-5.
- 22) Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R, van de Velde CJ, Bruijninckx CM, van Groningen K, Kievit J.
Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up.
Br J Cancer. 1997;75(6):914-20.
- 23) 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 May;34(5):509-15.
- 24) Northover J.
Realism or nihilism in bowel cancer follow-up?
Lancet. 1998 Apr 11;351(9109):1074-6.

25) Smith TJ, Bear HD.

Standard follow-up of colorectal cancer patients: finally, we can make practice guidelines based on evidence.

Gastroenterology. 1998 Jan;114(1):211-3.