

ARTIGO COMENTADO

Commented Article

Resumo do Artigo

GENERAL PRACTICE

ROUTINE FOLLOW UP OF BREAST CANCER IN PRIMARY CARE: RANDOMIZED TRIAL

Eva Grunfeld¹, David Mant²,
Patricia Yudkin³, Ruth Adewuyi-
Dalton⁴, David Cole⁵, Jill Stewart⁶,
Ray Fitzpatrick⁷, Martin Vessey⁸

Abstract

Objective – To assess the effect on time to diagnosis of recurrence and on quality of life of transferring primary responsibility for follow up of women with breast cancer in remission from hospital to general practice.

Design – Randomized controlled trial with 18 month follow up in which women received routine follow up either in hospital or in general practice.

Subjects and setting – 296 women with breast cancer in remission receiving regular follow up care at district general hospitals in England.

Main outcome measures – Time between first presentation of symptoms to confirmation of recurrence; quality of life measured by specific dimensions of the SF-36 schedule, the EORTC

symptom scale, and hospital anxiety and depression scale.

Results – Most recurrences (18/26, 69%) presented as interval events, and almost half (7/16, 44%) of the recurrences in the hospital group presented first to general practice. The median time to hospital confirmation of recurrence was 21 days in the hospital group (range 1-376 days) and 22 days in the general practice group (range 4-64). The differences between groups in the change in SF-36 mean scores from baseline were small: - 1.8 (95% confidence interval - 7.2 to 3.5) for social functioning, 0.5 (- 4.1 to 5.1) for mental health, and 0.6 (- 3.6 to 4.8) for general health perception. The change from baseline in the mean depression score was higher in the general practice group at the mid-trial assessment (difference 0.6, 0.1 to 1.2) but there was no significant difference between groups in the anxiety score or the EORTC scales.

Conclusion – General practice follow up of women with breast cancer in remission is not associated with increase in time to diagnosis, increase in anxiety, or deterioration in health related quality of life. Most recurrences are detected by women as interval events and present to the general practitioner, irrespective of continuing hospital follow up.

University of Oxford, Department of Public Health and Primary Care, Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE

1- Research fellow

2- Clinical lecturer in primary care

3- Statistician

4- Research assistant

7- University lecturer in medical sociology

8- Professor of public health

Princess Margaret Hospital, Swindon SN1 4JU

5- Consultant in clinical oncology

Northamptonshire Centre for Oncology, Northampton General Hospital, Northampton NN1 5BD

6- Consultant in clinical oncology

Correspondence to: Dr E Grunfeld, Ottawa Regional Cancer Centre, 501 Smyth Road, Ottawa, Ontario, Canada K1H 8L6.

BMJ 1996; 313:665-9. BMJ Volume 313 – 14 September 1996

Comentários do Artigo

Mulheres com Câncer de Mama já Tratadas e sem Evidência de doença. Rotina de Seguimento

Carlos Henrique Menke*, Jorge Villanova Biazús, Nilton Leite Xavier, José Antônio Cavalheiro, Eliane Goldberg Rabin, Ana Cristina Bittelbrunn, Rodrigo Cericatto

O esquema de seguimento ideal para as pacientes tratadas por câncer de mama nos estágios iniciais ainda está por ser definido. A maioria dos mastologistas e oncologistas adota algum tipo de vigilância de rotina, mas há grande variação nos tipos e na frequência dos testes empregados, especialmente no que se refere ao uso de exames de sangue, cintilografia óssea (CO), ultrassonografia abdominal total (UST) e radiografia de tórax (RX). O resultado de numerosos estudos retrospectivos e de três estudos maiores, randomizados, indicam que a maior parte das recidivas são detectadas através da anamnese e do exame físico, e que o seguimento intensivo de pacientes assintomáticas não aumenta a sobrevida global⁽¹⁾. Por outro lado, observa-se, com alguma frequência que, na prática, as pacientes desejam seguimento rigoroso e que elas tendem a subvalorizar o exame clínico e, ao contrário, superestimar a importância da investigação laboratorial na detecção das recorrências, fatos estes levantados em estudos de impacto psicossocial⁽²⁾.

No Brasil há uma nítida tendência de os oncologistas clínicos submeterem as suas pacientes a repetidas e completas baterias de exames, ao passo que os mastologistas-cirurgiões, de um modo geral, revelam-se mais econômicos nessas solicitações⁽³⁾.

Vamos analisar o tema em seus tópicos mais polêmicos e, ao fim, apresentaremos a rotina de nosso Serviço.

A descoberta precoce de uma recorrência aumenta a sobrevida global?

Vários estudos demonstram que não existe incremento na sobrevida de pacientes tratadas curativamente para câncer de mama e

submetidas a regimes de seguimento intensivo, sendo que as recidivas, em sua imensa maioria, são encontradas pela própria paciente ou através de exame clínico⁽⁴⁻⁷⁾. Os esforços do seguimento devem ser concentrados no achado precoce das recidivas locais, uma vez que, mesmo não tendo impacto na mortalidade, certamente há diminuição da morbidade. Secundariamente, mas também uma consideração importante, é o ônus financeiro decorrente do uso indiscriminado dos exames de seguimento, o que preocupa muito, tanto em termos de Saúde Pública, como em nível privado⁽⁸⁾. Mesmo naquelas pacientes assintomáticas de alto risco para recorrência (tumores grandes com 10 ou mais gânglios positivos) não há evidência de que o seguimento sistemático melhore a quantidade e/ou a qualidade de vida.

Os exames de seguimento melhoram a qualidade de vida das pacientes?

É uma observação prática corrente que a simples consulta de revisão e o pedido de exames laboratoriais motivam enorme ansiedade, a qual persiste até o momento em que são conhecidos os resultados. Se normais, seguem-se alívio e euforia. Não raro, há alterações pouco significativas que demandam mais testes ou controles a curto prazo, o que mantém a incerteza e a angústia. A maioria dos estudos disponíveis demonstra que isso influi negativamente na qualidade de vida⁽⁹⁻¹¹⁾. Embora, por outro lado, algumas mulheres expressem o desejo de executar o regime intensivo por se sentirem mais seguras, a maioria muda de opinião quando devidamente esclarecidas do real valor dos exames, conforme levantamento efetuado por Loprinzi⁽¹²⁾. A questão de haver eventual responsabilidade legal em não pedir exames quando outros colegas o fazem parece não ter mais fundamento na atualidade, já que existe forte substrato na literatura para essa atitude, inclusive com recomendações de consenso de várias entidades de prestígio^(6,13). Nos Estados Unidos e na Europa já se nota uma tendência de mudança no sentido do uso de um seguimento mais apropriado⁽¹⁴⁾.

*Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Como deve ser o seguimento?

Cada vez mais se nota, na literatura e na prática clínica, a adesão à corrente minimalista do acompanhamento, o que muito se deve à firme posição da ASCO (American Society of Clinical Oncology) ao divulgar as Recomendações para o Seguimento do Câncer de Mama, em 1998⁽¹³⁾. Em resumo, os únicos procedimentos recomendados com suficiente evidência científica são: auto-exame mensal, história e exame físico de 3/3 meses por 3 anos, depois de 6/6 meses por mais 2 anos e, então, anual, e mamografia anual da mama preservada e da contralateral. Não existem dados disponíveis para recomendar a utilização rotineira de CO, UST, RX, tomografias computadorizadas, bioquímica sanguínea e marcadores tumorais (CEA, CA 15-3, CA 27.29). Embora alguns estudos recentes^(15, 16), sugeriram que esses marcadores tumorais tenham importância clínica, não houve até agora nenhuma mudança nas recomendações acima citadas. Um interessante estudo de Nicolini⁽¹⁷⁾, demonstrou que os marcadores são particularmente úteis para elucidar alterações duvidosas levantadas pela CO. As recomendações da ASCO também não fazem distinção entre pacientes de baixo e alto risco para recidiva como critério de intensificação do regime de vigilância.

Quem deve cuidar do seguimento?

Existe controvérsia sobre quem deve executar o seguimento, havendo alguns estudos que defendem ser o clínico geral ou médico de família como a pessoa mais indicada, dada a simplicidade das recomendações acima propostas e a relação custo-benefício⁽¹⁸⁾. Somos da opinião de que o seguimento é da responsabilidade do médico ou da instituição que fez o tratamento primário, geralmente o mastologista, pois é com este que a paciente desenvolve um forte vínculo. Por outro lado, não é fácil o exame clínico da mama operada e irradiada, exigindo atenção de um especialista. Assim sendo, o acompanhamento por generalista seria aconselhável só depois da fase crítica dos 5 anos e, de certa forma, até desejável para aliviar a sobrecarga dos serviços especializados. O que sempre deve ser evitado

é a duplicidade do seguimento, pois, não raro, em nosso meio, a paciente continua sendo vista pelo oncologista e/ou radioterapeuta, levando a conflitos de opinião, gastos e ansiedade inúteis.

Nossa rotina

No Serviço de Mastologia do HCPA/UFRGS empregamos o seguinte esquema de acompanhamento⁽¹⁹⁾:

- 1) Anamnese e exame físico trimestral nos primeiros dois anos, semestral até os cinco e anual, após. Atenção especial é dada ao surgimento de novos sintomas. Também se pesquisa a situação psicossocial (familiar, sexual, laboral, etc.). O exame físico é rigoroso e inclui a medida do perímetro braquial se a paciente foi submetida a esvaziamento axilar.
- 2) Mamografia anual, indefinidamente. Em caso de cirurgia conservadora, a mamografia é de 6/6 meses até os dois anos, depois, anual. Ecografia, eventual.
- 3) Exame ginecológico anual.
- 4) Ecografia pélvica transvaginal anual nas usuárias de tamoxifen adjuvante.
- 5) UST, CO e RX só quando houver sintomas específicos.

Referências Bibliográficas

1. JUBELIRER, S. J. Surveillance testing in patients with early stage breast cancer: a review. *W V Med J*, 1998; Jan 94: 1, 14-7.
2. GIVIO. Investigators: Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: A multicenter randomised controlled trial. *JAMA*, 1994; 271, 1587-1592.
3. SCHWARTSMANN, G. KATZ A, CUNHA FM, VINHOLES J. *Oncologia Clínica. Princípios e Prática*. Ed. Artes Médicas, Porto Alegre, 1991.
4. PIVOT, X.; ASMAR, L.; HORTOBAGYI, G.N.; THERIAULT, R. et al. A retrospective study of first indicators of breast cancer recurrence. *Oncology*, 2000 Apr; 58:3, 185-90.
5. JOSEPH, E.; HYACINTHE, M.; LYMAN, G.H.; BUSCH, C. et al. *Ann Surg Oncol*, 1998 Sep; 5:6, 522-8.
6. TEMPLE, L.K.; WANG, E.E.; MCLEOD, R.S. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. *Canadian Task Force on*

- Preventive Health Care. CMAJ, 1999 Oct; 161:8, 1001-8.
7. GRUNFELD, E.; MANT, D.; YUDKIN, P.; ADEWUYI-DALTON, R. et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. Br Med J, 1996 Sep; 14, 313: 665-9.
 - 8 MILLE, D.; ROY, T.; CARRÈRE, M.O.; RAY, I.; FERDJAOUI, N. et al. Economic Impact of Harmonizing Medical Practices: Compliance with Clinical Practice Guidelines in the Follow-Up of Breast Cancer in a French Comprehensive Cancer Center. J Clin Oncol, 2000 Apr; 18: 1718-24.
 9. GUILFORD, T.; OPOMU, M.; WILSON, E.; HANHAM, I.; EPSTEIN, R. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. Br Med J, 1997; 314: 171-7.
 10. DEWAR, J. Follow-up in breast cancer. Br Med J, 1995; 310: 585-6.
 11. ROSSELLI DEL TURCO, M.; PALLI, D.; CARIDDI, A. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. JAMA, 1994; 271: 1593-97.
 12. LOPRINZI, C.L.; HAYES, D.; SMITH, T. DOC. Shouldn't We Be Getting Some Tests? J Clin Oncol, 2000 Jun; 18: 2345-48.
 13. SMITH, T.J.; DAVIDSON, N.; SCHAPIRO, D.V.; GRUNFELD, E. et al. American Society of Clinical Oncology 1998 Update of Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. J Clin Oncol, 1999 Mar; 17:1080-82.
 14. LOPRINZI, C.L.; JOHNSTON, P.B.; SLOAN, J.A. Have medical oncologists recently modified surveillance testing patterns for melanoma and/or breast cancer survivors? Cancer Res Ther Control, 1999; 9: 205-14.
 15. EBELING, F.C.; SCHMITT, U.M.; UNTCH, M.; NAGEL, D. et al. Tumour markers CEA and CA 15-3 as Prognostic factors in breast cancer - univariate and multivariate analysis. Anticancer Res, 1999 Jul 19; 4A: 2545-50.
 16. MOLINA, R.; JO, J.; FILELLA, X.; ZANÓN, G.; FARRUS, B. et al. C-erB-2, CEA and CA 15-3 serum levels in the early diagnosis of recurrence of breast cancer patients. Anticancer Res, 1999 Jul 19; 4A: 2551-5.
 17. NICOLINI, A.; FERRARI, P.; SAGRIPANTI, A.; CARPI, A. The role of tumour markers in predicting skeletal metastases in breast cancer patients with equivocal bone scintigraphy. Br J Cancer, 1999 Mar; 79: 1443-7.
 18. GRUNFELD, E.; GRAY, A.; MANT, D.; YUDKIN, P.; ADEWUYI, D.R. et al. Follow-up of breast cancer in primary care vs specialist care: results of an economic evaluation. Br J Cancer, 1999 Mar; 79: 1227-33.
 19. MENKE, C.H.; BIAZÚS, J.V.; XAVIER, N.L.; CAVALHEIRO, J.A. et al. Rotinas em Mastologia. Porto Alegre, Editora Artes Médicas, 2000.

Mulheres com Câncer de Mama já Tratadas e sem Evidência de doença. Rotina de Seguimento

José Bines*

O *follow-up* de pacientes com câncer de mama é realizado por membros do time de médicos envolvidos no tratamento: cirurgião, oncologista e radioterapeuta. Grunfeld et al. mostraram que médicos generalistas são também capazes de acompanhar essas pacientes de forma adequada, não havendo aumento do tempo de detecção de recorrência ou piora de qualidade de vida, quando comparados com especialistas⁽¹⁾. Vale ressaltar o padrão de atendimento médico inglês, ancorado fortemente no médico generalista, diferente do padrão brasileiro de atendimento. Ainda, os médicos envolvidos no estudo estavam particularmente atentos ao *follow-up* de tais pacientes, criando assim um possível viés.

Qual o objetivo de *follow-up* de pacientes com câncer de mama após o tratamento inicial? A meu ver, são 4:

- 1) detectar recorrência à distância;
- 2) detectar doença contralateral;
- 3) avaliar os efeitos colaterais do tratamento prévio administrado;
- 4) suporte psicológico.

O acompanhamento recomendado pela Associação Americana de Oncologia inclui basicamente a realização regular de **exame físico e mamografia**. O curso de acompanhamento varia de acordo com o risco de recorrência local ou à distância: mais amíúde no início e mais espaçado com o passar dos anos. Gulliford et al.⁽²⁾ compararam esquema

* Médico Oncologista Clínico, Serviço de Oncologia Clínica, Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer.

habitual de acompanhamento com outro menos freqüente. Resultados iniciais mostraram satisfação adequada das mulheres quanto ao seguimento mais espaçado. Entretanto, o tamanho do estudo é pequeno e não há informação disponível quanto à diferença em termos de detecção e, mais importante, sobrevida entre os dois grupos.

O **exame físico** é realizado a cada 3 a 6 meses nos primeiros 3 anos. Em seguida, a cada 6 a 12 meses até o quinto ano de seguimento, quando passa a ter freqüência anual. Recomenda-se também a realização de auto-exame mensal das mamas.

A realização de **mamografia** deve ter periodicidade anual, exceto nas pacientes que submeteram-se a tratamento conservador. Nesse caso, a mamografia inicial deve ser

realizada 6 meses após o término da radioterapia.

Tamoxifeno é associado com risco aumentado de câncer de endométrio. Recomenda-se portanto a realização de exame pélvico anual e avaliação imediata em caso de sangramento vaginal irregular. Não há recomendação de ultrassonografia ou biópsia endometrial.

Dois estudos importantes determinaram a prática de acompanhamento de pacientes com câncer de mama. Ambos italianos e publicados simultaneamente em 1994. Os estudos mencionados comparam basicamente duas formas de acompanhamento: a primeira somente com exame físico e mamografia (controle); a segunda com auxílio de outros métodos complementares (intensivo).

Características dos estudos de acompanhamento			
Autor	N	Controle	Intensivo
GIVIO	1320	Exame físico Mamografia	Exame físico Mamografia Cintilografia óssea US hepático Raio-X -Tórax Exames laboratoriais
Del Turco	1243	Exame físico Mamografia	Exame físico Mamografia Cintilografia óssea Raio-X-Tórax

Resultados dos estudos de acompanhamento		
Autor	F/u	Sobrevida global
GIVIO	6 anos	
Controle		80%
Intensivo		82%
DelTurco	5 anos	
Controle		81%
Intensivo		80%

Vale ressaltar peculiaridades de cada estudo. O primeiro estudo mencionado avaliou também qualidade de vida, obtendo resultados semelhantes em ambos os grupos. Já o segundo estudo mostrou que pacientes submetidas a acompanhamento intensivo, apresentaram detecção mais precoce de

recorrência. Entretanto, ambos demonstraram sobrevida semelhante, independente da forma de acompanhamento. Assim, raio-X-tórax, cintilografia óssea, ultrassonografia abdominal, exames laboratoriais, e marcadores tumorais, não estão recomendados no acompanhamento.

Referências Bibliográficas

1. GRUNFELD, E. et al. Routine follow-up of breast cancer in primary care: randomised trial. *BMJ*, 1996; 313:665-9.
2. GULLIFORD, T. et al. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *BMF*, 1997; 314:171-7.

Mulheres com Câncer de Mama já Tratadas e sem Evidência de doença. Rotina de Seguimento

Heloisa de Andrade Carvalho*

O seguimento de pacientes com câncer de mama já tratadas tem sido objeto de inúmeras discussões e publicações. Um dos principais motivos, entre outros, que estimulam essa discussão é o fato de que, até o momento, nenhuma terapêutica de "salvamento" após a detecção da recidiva se mostrou capaz de interferir na sobrevivência desse grupo de pacientes. Aliado a este fato, somam-se a relação custo/benefício da realização de inúmeros exames complementares, além do conforto e ansiedade das pacientes.

Centros especializados, médicos generalistas e as próprias pacientes, quando orientadas, são capazes de detectar recidivas. Dispõe-se atualmente de um arsenal variado para a detecção precoce das recidivas: história e exame físico, auto-exame das mamas, mamografia (ipsi e contra-lateral), hemograma, bioquímica de sangue (enzimas hepáticas, uréia, creatinina, etc.), raio-X de tórax, cintilografia óssea, ultrassonografia hepática, tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve e marcadores tumorais (CA 15-3, CEA).

Alguns aspectos devem ser considerados quando se deseja estabelecer uma rotina de seguimento. Deve-se levar em conta os padrões e época das recidivas e se existe indicação de intervenção terapêutica.

A maioria das recidivas é suspeitada e/ou diagnosticada em consultas agendadas fora das programadas, por iniciativa da paciente ou nas próprias consultas de rotina, pelo médico^(1,2). Assim, os métodos clássicos da

propedêutica médica, história e exame físico detalhados, são as principais armas de que dispomos para a avaliação inicial dessas pacientes. Além disso, a mamografia, como exame complementar, é de grande valia na detecção precoce de recidivas locais assintomáticas ou não palpáveis, tanto na mama operada (tratamento conservador), quanto na contra-lateral⁽³⁻⁵⁾.

Exames como hemograma, bioquímica de sangue, radiografias de tórax, cintilografia óssea, ultrassom hepático, tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve, realizados periodicamente, não acrescentam maior sensibilidade do que a avaliação clínica inicial e solicitação de exames de acordo com a queixa da paciente e suspeita da recidiva^(6,7).

Por outro lado, marcadores tumorais são muito úteis no seguimento de diversos tipos de tumores. No caso do câncer de mama, entretanto, fica questionado o real benefício dessa prática. O aumento dos níveis dos marcadores pode chegar a 96% de sensibilidade na detecção precoce de metástases do câncer de mama⁽⁸⁾. Quanto se deve investir no diagnóstico dessa recidiva bioquímica? O câncer de testículo, por exemplo, é um modelo de neoplasia onde testes de detecção de recidivas são disponíveis e altamente sensíveis. Existe um tratamento potencialmente curativo para estes casos, sendo a detecção precoce da recidiva de grande valor. Já para o câncer de mama, apesar de haver nítida correlação do aumento dos níveis de marcadores tumorais (especialmente o CA 15-3) com detecção de recorrência, o valor clínico desse dado ainda não está estabelecido⁽⁹⁾. Mesmo nos casos em que se submete a paciente a uma investigação criteriosa dos sítios prováveis de acometimento, a investigação inicial com história e exame físico ainda prevalece no direcionamento do diagnóstico. A correlação entre a positividade do CA 15-3 com o primeiro sinal de recorrência, no entanto, sugere que o marcador pode ser útil na seleção precoce de pacientes de alto risco que eventualmente seriam candidatas a uma terapêutica mais agressiva.

Até o momento, apesar de poucos dados a respeito, a política de seguimento com

* Médica Assistente Doutora, Supervisora do Serviço de Radioterapia do InRad – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

restrição de exames complementares ao mínimo necessário não parece causar impacto desfavorável na qualidade de vida das pacientes⁽¹⁰⁾ e resulta numa enorme redução de custos para o sistema de saúde. Reiterando que a maioria das recidivas será diagnosticada através de sintomas referidos pelas pacientes ou alterações no exame físico, a avaliação periódica por um médico generalista e não em centros especializados foi estudada, demonstrando boa receptividade das pacientes sem comprometimento dos resultados^(11,12). Em países onde este sistema não comporta a demanda assistencial, a redução do número de consultas do especialista e de exames complementares pode resultar no atendimento de maior número de pacientes, com menor custo, sem compromisso da qualidade desse atendimento.

Concluindo, o seguimento de pacientes com câncer de mama tratado deve ser realizado periodicamente, mais intenso nos 3 primeiros anos (3 a 6 meses de intervalo), época em que 60% a 80% das recidivas são detectadas^(1,2). A orientação adequada às pacientes aliada à história e exame físico detalhados são fundamentais na detecção de recidivas, associados à mamografia como exame complementar indicado nesses casos (periodicidade anual). Os demais exames seriam realizados apenas se necessários, de forma seletiva, de acordo com a suspeita clínica. Se possível e aceitável pela paciente, o seguimento pode ser realizado por um médico generalista (em postos de saúde, por exemplo), diminuindo a sobrecarga assistencial dos serviços de saúde terciários da rede pública em nosso meio.

Referências bibliográficas

1. The GIVIO investigators. Impact of follow-up testing on survival and health related quality of life in breast cancer patients. *JAMA* 1974; 271: 1587-1592.
2. DEL TURCO, M.R.; PALLI, D.; CARIDDI, A. et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: a randomized trial. National Research Cancer Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1994; 271: 1593-1957.
3. DERSHAW, D.D.; MCCORMICK, B.; OSBORNE M.P.; Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 493-4966.
4. OREL S.G.; TROUPIN R.H.; PATTERSON, E.A. et al. Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. *Radiology* 1992; 183: 201-206.
5. MELLINK, W.A.; HOLLAND, R.; HENDRICKS J.H.C.L.; et al. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 1844-1848.
6. CRIVELLARI, D.; PRICE, K.N.; HAGEN M. et al. Routine tests during follow-up of patients after primary treatment of operable breast cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 769-776.
7. SCHAPIRA, D.V.; URBAN, N. A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA* 1991; 265: 380-382.
8. VAN DALEN, A.; BARAK, V.; CREMASCHI, A. et al. The prognostic significance of increasing marker levels in metastatic breast cancer patients with clinically complete remission, partial remission or stable disease. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 10-15.
9. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2843-2877.
10. GULLIFORD. T.; OPOMU, M; WILSON, E. et al. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *Br Med J* 1997; 314: 171-177.
11. GRUNFELD, E.; MANT, D.; YUDKIN, P. et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. *Br Med J* 1996; 313: 665-669.
12. GRUNFELD, E.; FITZPATRICK, R.; MANT, D. et al. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 705-710.