

MEME KANSERİNDE İZLEM*

Oturum başkanları: **Işık Aslay¹, Gülden Acunaş²**

Konular: - **Klinik İzlem / Zafer Cantürk³- Radyolojik İzlem / Erkin Arıbal⁴**

Raportör: **Ayşenur Oktay⁵**

Dergi için düzenleyen: **Ayfer Haydaroğlu⁶**

¹Istanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İstanbul

²Istanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Radiyagnostik Anabilim Dalı

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli

⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁶Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

* 15-19 Kasım 2006, 1. Ulusal Meme Kanseri Konsensus Toplantısı, "Meme Kanserinde İzlem Basamakları" Paneli Tartışmalarının ve Konsensus Kurulu Oylamalarının Raporudur.

Meme kanseri tedavisi sonrası izlemin amaçları; hastaların lokal nüksünü belirlemek, olası ikinci bir primer gelişim gelişmediğini izlemek, nüks oluşursa zamanında müdahale etmek için hasta ile teması sürdürmek, tedavi komplikasyonlarını belirlemek ve tedavi etmek, hastalığın nüksü veya tedavisi ile ilişkili olabilen veya olmayan semptomların değerlendirmek, tedaviye uyumu ve psikososyal desteği sağlamak, meme kanseri öyküsünün etkili olabileceği gebelik gibi sağlık ile ilgili kararları vermede hastaya yardımcı olmak olarak sıralanabilir (1).

Meme kanserli hastaları kim izlemeli

ASCO kılavuzu ilk yayınlandığında "Kanser hastaları ASCO politikasına uygun olarak kanser tanısı konduktan sonra onkolojik uzmanlarca tedavi hakkına sahip olmalıdır" ifadesi yer aldığından beri bu soru her zaman tartışma konusu olmuştur. Bunun nedeni çok sayıda uzmanlık dalının hastaları takip etmek istemesidir (2). Çok sayıda uzmanın rutin hasta izlemi yapması sağlıkla ilgili mali ve fiziki kaynakların gereksiz kullanımına ve hastaların gereğinden fazla izlemine neden olabilir. Tekrarlamaları önlemek için ya hekimlerin alterne izlemi şeklinde ya da primer sorumluluğu ilk tedavi ekibinin bir üyesinin üstlendiği izlem şeması oluşturmak gerekir (1). Grunfeld ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kanser uzmanları veya pratisyen hekimlerce yapılan takipte ciddi klinik durumlar, yaşam kalitesi, hastalısız sağkalım ve overall sağkalımda da herhangi bir farklılık oluşmadığını ileri sürmüşlerdir(3,4). Hastaların onkolojik alan uzmanları tarafından takip edildiklerinde büyük olasılıkla uygun izlem mamografisi çekildiğini; fakat pratisyenler hekimlerce izlendiklerinde de büyük olasılıkla diğer uygun izlem yöntemlerinin de kullanıldığı iddia edilmiştir(5). Bu veriler ışığında meme kanseri sonrası hastanın izlem sorumluluğu ilk basamak hekimine verilirse izlem için kesin öneriler ile devir işlemini gerçekleştirmek gerekmektedir (1). Genellikle hastalar tarafından saptanan nükslerin çoğunun iki takip viziti arasındaki döneme denk gelmektedir. Hastada nüks veya gebelik hali gibi özel durumlarda kanser uzmanına zamanında geri bildiri-

min sağlanması için uygun mekanizmalar geliştirilmeli ve hastalar eğitilmelidir. Takip tek hekim tarafından yapılmalı. Hastayı takip eden kişiler arasında yapılacak testler konusunda duplikasyona neden olmamak için diyalog olmalıdır (6). Böylece hastalara koordine mültidisipliner izlem ile daha iyi hizmet edilir.

Meme kanseri nüks zamanı

Meme kanseri nüks zamanı izlem muayenesi ve testlerin sıklığını etkiler. Milan grubunun bir çalışmasında tedavi sonrası ilk 2 yıl içinde uzak organ metastazının her yıl için %5'e kadar çıktığı sonra ise keskin bir düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada lokal nüksün 12 yıllık takip sürecince yılda %1 civarında kaldığı gösterilmiştir (7). "Eastern Cooperative Oncology Group"un bir çalışmasında da nüks oranı ilk 2 yıl en yüksek oranda iken 2-5 yıl arasında tutarlı bir düşüş gösterdikten sonra 5-8 yıl arasında nüks oranı %4,7 olup 8-12 yıl arasında %3,4'e düşmüştür; ancak bu son dönemde nüks oranındaki düşüş yavaşlamaktadır. Yüksek risk gruplarında tüm zaman aralıklarında daha yüksek nüks oranı olduğuda bu çalışmada ileri sürülmüştür (8). Östrojen reseptör negatifliği ilk 5 yılda nüks oranını artırırken 5 yıldan sonra reseptör pozitif olanlarda nüks oranı daha yüksektir (9). Sonuçta hangi hastanın tamamen hastalıktan kurtulduğu ya da yeni bir primer meme kanseri gelişme riski olmadığını söylemek mümkün değildir. Meme kanseri izlem sırasında herhangi bir zamanda nüks edebildiği için meme kanserli hastalar tüm yaşamları boyunca izlenmelidir.

Mastektomi ve meme koruyucu cerrahi sonrası bölgesel nüks riski

Mastektomi sonrası izole lokal nüks olan hemen hemen tüm hastalarda lokal tedaviye rağmen uzak metastaz gelişme olasılığı unutulmamalıdır. Bu oran ilk 5 yılda %50-87 arasında bildirilmiştir (10,11). Meme koruyucu cerrahi (MKC) ve radyoterapi sonrası ipsilateral nüks her yıl için %0.5-1 oranında olur. Lokorejyonel nüks riski rezeksiyon

sınırları, multifokalaite, tanı yaşı, radyoterapi yapılmamış olması gibi faktörlere bağlı olarak artmaktadır (12). Fisher ve arkadaşlarının çalışmalarında MKC, sistemik tedavi ve radyoterapi sonrası 10 yılda nüks %6 iken (13), Milan grubunun daha geniş dahil etme kriterleri kullandıkları çalışmalarında 20 yılda %8.8 (14), "National Cancer Institute'nin çalışmasında median 18.4 yıllık izlem sonunda %22 ipsilateral nüks bildirilmiştir (15). Mastektomilerde gösterilen lokal nükslerin aksine MKC'de memedeki nüks olguların ancak %10'unda senkron uzak organ metastazı ile birlikte olur (16). Overall sağkalım hem MKC'de hem de mastektomi olgularında primer tedavinin 20 yılında eşit olup MKC'den sonra radyoterapi yapılmaz ise lokal nüks artar ancak overall sağkalım değişmez. Bu nedenle MKC yapılan olgular periyodik fizik muayene ve mamografi esastır.

Uzak metastazın en sık olduğu yerler

Uzak organ nüksü hastalığın evresi ve diğer prognostik faktörlere göre %5-80 arasında oranlarda bildirilmiştir (17). Uzak organ tutulumu sıklık sırasına göre iskelet sistemi, akciğer ve karaciğerde olmaktadır (18). Uzak organ metastaz yeri tümör tipine göre değişebilmektedir. Duktal kanserlerin aksine lobuler kanserler serozal yüzeylere yayılır (19). HER-2 pozitif tümörler visseral organlara ve santral sinir sistemine yayılma eğilimi göstermektedirler (20). Hormon pozitif olanlar ise daha sıklıkla iskelet sistemine metastaz yapmaktadır (21). Çok sayıda gözlemsel çalışma (22-24) ile 2 adet randomize kontrollü klinik çalışma (25,26) uzak metastazın erken tanısının sağkalımı pek artırmadığını göstermekte (1. derece kanıt) ise de metastazın erken tedavisi morbiditeyi azalttığı için hastalara takip vizitleri arasında dahi olası şüpheli, herhangi bir semptom olunca başvurmak üzere teşvik edilmelidir. Uzak organ metastazının özelliklerinin iyi bilinmesi izlem vizitleri sırasında öykü ve fizik muayenede odaklanma olanağı sağladığı için önemlidir.

İkinci bir primer meme kanseri gelişme riski

Meme kanseri hastaları ikinci bir primer meme kanseri geliştirme riski taşımaktadırlar, ancak tedaviden sonraki on yılda yeni bir primer meme kanseri riski nüks oluşma riskine ya eşit ya da daha fazladır (27). İnvazif meme kanserli hastalar kontrolateral memede daha fazla kanser geliştirme riskine sahiptirler. İzlem sırasında bu riskin büyüklüğü %0.5-1 arasındadır (28,29). NSABP B-06 ve B-04 çalışmasında 20-25 yılda %9 kontrolateral meme kanseri insidansı bildirmişlerdir (13,30). Memorial-Sloan-Kettering'den bildirilen geniş bir seride yıllık ortalama insidans %0.8 olarak bildirilmiştir (31). Kontrolateral memedeki yeni kanser erken tanı ve uygun tedavi ile ilişkili olarak ilk meme kanserine benzer bir prognoz göstermekte ise de erken evre olgularda kontrolateral kanserin erken belirlenmesi daha yararlı olabilir; ancak erken belirlenmenin sağkalımı daha iyi hale getirdiğine dair kesin kanıt yoktur (32). Yeni primer veya nüks oluşması bir gerçekse de overall mortalite büyük oranda ilk primerin uzak organ metastazı riski tarafından belirlenir (31). Bu verilerde işaret ettiği gibi meme kanseri sonrası yıllık mamografi ile takibe gereksinim vardır.

İzlem basamakları

Meme kanserli hastalar ameliyat sonrası fiziki ve psikolojik çeşitli değişiklikler gösterirler. Erken semptomlar arasında ödem, seroma,

Duktal Karsinoma İn Situ'da izlem

- İlk 5 yılda her 6 ayda Fizik muayene ve öykü alınması sonra yılda bir kez
- Her yıl mamografi
- Tamoksifen alıyorsa
 - Yıllık Pap smearle birlikte pelvik muayene
 - Katarak veya görme problemi varsa göz muayenesi
 - Premenopozal ise Kemik mineral dansitometresi

Lobuler Karsinoma in situ'da izlem

- Her 6 ayda fizik muayene ve öykü alınması
- Eğer bilateral mastektomi yapılmadı ise her yıl mamografi
- Tamoksifen alıyorsa
 - Yıllık Pap smearle birlikte pelvik muayene
 - Katarak veya görme problemi varsa göz muayenesi
 - Premenopozal ise Kemik mineral dansitometresi

(44)

İnvaziv Meme Kanserinde İzlem

- Her 4-6 ayda fizik muayene ve öykü alınması
- Her yıl mamografi
- Uterus duruyor ve hasta tamoksifen alıyorsa her yıl pelvik muayene
- Yeni bulgu ve semptomların derhal değerlendirilmesi
- Yüksek riskli hastalarda osteoporoz taraması ve uygun tedavisi

(44)

hematom ve kol ödemi ve daha sonraki dönemde ise ağrı, radyoterapiye bağlı yakınmalar, lenf ödem, tamoksifene veya over ablasyonuna bağlı postmenopozal yakınmalara benzer yakınmalar olur. İlk bir yıl içinde psikolojik semptomlar en sık olur; ancak zamanla bu sorun aşılar (33-35). Genç hastalarda menopoza girmeden dolayı hayat kalitesi daha azalır. Yaşlılarda bu durum daha iyi tolere edilir ve zamanla daha da iyileşirler (36,37). Tamoksifen kullanımı plesaboya göre depresyon riskini artırmaz (38) (1. derece kanıt).

Hastaların sağkalım, hayat kalitesi gibi sonuçlarının izlenmesi tedavinin etkinliğini belirlemek için önemlidir. Tedavi sonuçlarının standartlara uygun olarak toplanması sistemik, tam ve regüler analize izin verir şekilde olmalıdır.

İzlem sıklığı

İzlem vizitlerinin sıklığı ve niteliği hastanın özelliklerine göre saptanmalıdır. Elimizde takip sıklığı ile ilgili kesin bir kanıt yoktur. Örneğin İngilizler ilk yıl 3 ayda 2. yıl 4 ayda 3-5 yıllar arasında ise 6 ayda bir daha sonrada yılda hatta iki yılda bir kontrol viziti

önermekte iken başka bir çalışmada ise hastalar böyle bir takip ile ancak acil durumda kontak sağlanarak izlenen iki gruba ayrılmış; ancak her iki grupta hayat kalitesi ve hasta memnuniyeti açısından fark bulunmamıştır (39,40) (2. derece kanıt). Takip sıklığının ekstra maliyet ve hasta için ek bir stres yarattığı unutulmamalıdır. İtalyanlar ise ilk yılda 4 kez daha sonra yılda iki kez kontrole çağırılmaktadırlar (41). Amerikalılar ise ilk 3 yılda 3-6 ayda bir sonraki 2 yılda yılda bir kez kontrole çağırılmaktadırlar (42).

Rutin izlem hastaya güven hissi verir

Meme kanserli hastalar primer tedavi sonrası düzenli izlendiklerinde kadınların moral destek ve güven duygusu sağladığı bilinmektedir. Ayrıca sağlıklı olduklarını bilmeleri normal yaşama dönmelerini kolaylaştırmaktadır. Hastaların %70'i 3 ayda bir kontrol muayenesi yaptırmak istemekte ayrıca %75'i devamlı aynı uzman tarafından yapılmasını istemektedir (43).

Her vizitte mutlaka öykü alınmalıdır. Tamoksifen ile tedavi endometrium kanseri riskini çok az da olsa artırmaktadır (45) (1. derece kanıt). Bu nedenle tamoksifen alanlarda vajinal kanama olup olmadığı sorulmalıdır. Fizik muayenede ise meme, aksilla, göğüs duvarı, akciğer ve karın muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Kol lenf ödem açısından izlenmelidir. Yıllık vizitte ise mamografi istenmelidir. Metastatik hastalık semptomlar ve fizik muayenede belirlenen anormalliklerle tanınır. Asemptomatik meme kanseri nüksünü saptamak için radyolojik tetkiklerin yerini araştıran çalışmalar vardır. Yapılan çalışmalarda akciğer grafilerinde metastazın saptanma olasılığının düşük olduğu bu nedenle de rutin akciğer grafisinin önerilmediği iddia edilmektedir (22,42, 46). Benzer şekilde NSABP ait bir çalışmada asemptomatik hastalarda sintigrafide metastaz saptama oranı %0.6 olarak bildirilmiştir. Benzer diğer çalışmalara aynı sonuçlar üzerinde durmaktadır. Bu nedenle de izlemde sintigrafi de önerilmemektedir (42,47).

İzleme sırasında yapılması gereken rutin kan testler

İzlem sırasında rutin kan sayımı ve bir takım biyokimyasal testlerin yapılmasının yararlı olup olmadığı konusunda veriler yetersizdir. Bu nedenle izlemde rutin tam kan sayımı ve biyokimyasal incelemeler önerilmemektedir (22,42).

ASCO verilerine göre CEA, CA-27.29 ve CA-15-3 gibi tümör markörlerinin tarama, tanı veya takipte rutin kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur. Bu markörlardaki artış primer tedavi sonrası nüksü ortaya koymada işe yarasa da bunun klinik yararı yoktur ve tedavi opsiyonları esasen değişmeden kalmaktadır (48). ASCO kılavuzu hastaliksız ya da overall sağkalım, yaşam kalitesi iyileşmesi, daha az toksik etki ve maliyet gibi sonuçlarda tümör markörlerinin herhangi bir katkısının olmadığını ifade etmektedir (42).

Uzak metastazın gelişip gelişmediğini anlamak için rutin laboratuvar testi ve radyolojik inceleme gerekmediği birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bir çalışmada uzak metastaz taramak için bir grupta rutin testler yapılmış diğer grupta ise gerektiğinde tetkik ve yılda bir kez mamografi istenmiş. Her iki grupta da altı yıllık sağkalım ve

hayat kalitesi analizi sonuçlarının benzer olduğu ortaya konmuş (1. derece kanıt) (25). Mamografi dışında hiçbir testin rutin kullanımını destekleyen kanıt yoktur (41,42,49,50). Ancak hastalar bir sonraki normal ziyareti beklemeden kemik ağrısı, öksürük, memede ele gelen kitle, insizyon skarında değişiklik, yorgunluk, anoreksi gibi yeni veya sebat eden semptomları olunca başvurmak için uyarılmalıdır. Tarama çalışmalarında kendi kendine muayene bir tarama aracı olarak önerilmediği gibi; takip çalışmalarında da belki teorik olarak erken tanı olanağı sağlayarak sağkalımı artırabildiği söylene de bunu destekleyen bir kanıt yoktur (51,52).

Psikososyal desteğin sağkalıma etkisi bilinmiyorsa da Spiegel ve arkadaşları tarafından psikososyal destek verilen olgularla kontrol grubunu karşılaştırdıklarında Psikososyal destek alanların daha uzun yaşadıkları ortaya konmuştur (1. derece kanıt) (53).

Hormonal tedavi alan kadınların izlemi

Hormon reseptörü pozitif hastalarda anti östrojen tedavi oldukça etkilidir. Erken evre meme kanserlerinde adjuvan endokrin tedavi 2-10 yıllık bir tedavi sürecidir. Özellikle erken evre olgularda tamoksifen ve anastrozol adjuvan uygulamada kullanılmaktadır. Kemoterapiye göre yan etkileri az olsa da uzun süreli kullanımları nedeni ile oluşabilen yan etkiler önemlidir (60). Her ikisinde vazomotor semptomlar, vajinal atrofi ve kuruluk yapmaktadır. Özellikle tamoksifen uygulaması sırasında tromboembolik hastalıklar, endometrium kanseri ve katarakt oluşabilir (61). Oysa anastrozol uygularken sıcak basmaları, vajinal kanama, endometrium kanseri, inme ve tromboembolik olaylar tamoksifene oranla daha iyi iken kas iskelet sistemi semptomları ve kırıklar bildirilmiştir (62). ATAC çalışmasında her iki ilacın yan etkileri en iyi şekilde karşılaştırılmıştır (63). Vazomotor semptomlar ya da sıcak basmalar meme kanserli hastaların en sık yakınmalarıdır.

Yapılan çalışmalar adjuvan tamoksifen alan kadınlarda rutin endometrial takibin gerekmediğini ileri süren çalışmalar ve kılavuzlar vardır (64). Bununla birlikte tamoksifen alan hastalara yıllık olarak jinekolojik muayene yapılmalıdır (9). Endometrium biyopsisi anormal vajinal kanaması olan hastalarda uygulanmalıdır. Ancak klinik semptomları olmayan hastalarda tarama amaçlı endometrium biyopsisi ve transvajinal ultrasonun rolü olmadığı gibi bir miktar morbiditede yol açabilmektedir (65).

İzlem için konsensus oylama sonuçları:

1. Koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrası radyolojik izlem
Koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan olgularda radyolojik izlem RT bitiminden sonra ilk 6. ayda ve sonrasında yıllık periyodlarla yapılmalıdır şeklinde kabul % 67 şeklinde katılımcıların çoğunluğu teşkil etmektedir.
2. Total mastektomi sonrası rekonstrüksiyon yapılan olgularda radyolojik izlem
Total mastektomi sonrası implant yerleştirilen ya da TRAM flep uygulanan olgularda rekonstrükte memenin nüks açısından

izlemi klinik, yılda bir mamografi ve/veya meme MRG ile yapılması %47 oy alırken bu konuda fikir birliğine varılamamıştır.

3. Düşük risk grubunda izlem

Meme kanseri nedeniyle tedavi olmuş, düşük risk grubundaki hastalara uzak metastaz yönünden radyolojik yöntemlerle izlem gerekmez (%88).

4. Yüksek risk grubunda memenin izlemi

Meme kanser tedavisi görmüş, yüksek riskli 35 yaş altı hastalarda izlem mamografi ve MRG ile yapılmalıdır.

5. Meme kanser tedavisi görmüş asemptomatik olgularda klinik izlem;

Meme kanser tedavisi görmüş asemptomatik olgularda klinik takip; ilk 3 yıl 3 ayda bir, sonraki 2 yılda 6 ayda bir ve 5 yıldan sonra yılda bir periyotlarla yapılmalıdır.

6. Meme kanser tedavisi görmüş ve metastaz kuşkusu taşıyan olgularda yaklaşım; multidisipliner olarak klinik değerlendirmeye göre olgu bazında yapılmalıdır(%100).

Sonuç

Radyolojik izlem: Meme kanseri nedeniyle tedavi olmuş, düşük risk grubundaki hastalara uzak metastaz yönünden radyolojik yöntemlerle izlem gerekmez. Meme kanser tedavisi görmüş, yüksek riskli 35 yaş altı hastalarda izlem mamografi ve MRG ile yapılmalıdır.

Klinik Takip: Meme kanser tedavisi görmüş asemptomatik olgularda ilk 3 yıl 3 ayda bir, sonraki 2 yılda 6 ayda bir ve 5 yıldan sonra yılda bir periyotlarla yapılmalıdır.

Metastaz kuşkusu taşıyan olgularda yaklaşım; multidisipliner olarak klinik değerlendirmeye göre olgu bazında yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Peppercorn J, Partridge A, Burstein HJ, Winer EP. Standards for follow-up care of patients with breast cancer. *The Breast* 2005; 14:500-508.
2. American Society of Clinical Oncology. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997; 15:2149-2156.
3. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, et al. Routine follow up of breast cancer in primary care. Randomized trial. *BMJ* 1996; 313:665-669.
4. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, et al. Randomized trial of long-term follow up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol* 2006; 24:835-837.
5. Earle CC, Burstein HJ, Winer EP, et al., Quality of non-breast cancer health maintenance among elderly breast cancer survivors, *J Clin Oncol* 21 (2003), pp. 1447-1451.
6. Steering Committee on Clinical Practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. A Canadian consensus document. 9. Follow up after treatment for breast cancer. *CMAJ* 1998; 158 (3 Suppl) :565-70.
7. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:19-27.
8. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738-2746.
9. O'Connor T, Edge SB. Surveillance following breast Cancer treatment. In: *Roses D (Ed). Breast Cancer 2nd ed. Elsevier, Philadelphia, 2005, 583-91.*
10. Bedwinek JM, Lee J, Fineberg B. et al., Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer, *Cancer* 1981, 47: 2232-2235.
11. Haffty BG, Hauser A. Choi DH. et al., Molecular markers for prognosis after isolated postmastectomy chest wall recurrence, *Cancer* 2004; 100:252-263.
12. Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:3-9.
13. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-41.
14. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty year follow-up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer *N Engl J Med* 2002; 347:1227-32.
15. Poggi M, Danforth D, Sciuto L, et al. Eighteen year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy. *Cancer* 2003; 98:697-702.
16. Fisher B, Anderson S, Redmond C, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and radiation: Pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8:161-166.
17. McKee M, Edge S. Breast cancer follow-up. *Prob Gen Surg* 2000; 17:87-100.
18. Kamby C, Vejborg I, Kristensen B, et al. Metastatic pattern in recurrent breast cancer. *Cancer* 1988; 62:2226-2233.
19. Clavien PA, Laffer U, Torhost J, et al., Gastro-intestinal metastases as first clinical manifestation of the dissemination of a breast cancer, *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:121-126.
20. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al., Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma, *Cancer* 2003; 97: 2972-2977.
21. James JJ, Evans AJ, Pinder SE, et al., Bone metastases from breast carcinoma: histopathological-radiological correlations and prognostic features, *Br J Cancer* 2003; 89:660-665.
22. Schapira D, Urban N. A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA* 1991; 265: 380-2.
23. Churn M, Kelly V. Outpatient follow up after treatment for early breast cancer: updated results after 5 years. *Clin Oncol* 2001; 13:187-94.
24. TeBoekhorst DS, Peer NG, van der Sluis RF, Wobbes T, Ruers TJ. Periodic follow up after breast cancer and effect on survival. *Eur J Surg* 2001; 167:490-6.
25. The GIVIO Investigators. Impact of follow up testing on survival and health related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271:1587-92.
26. Roselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distanti V. Intensive diagnostic follow up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271:1593-7
27. Edge SE, Levine EG, Arredondo MA, et al. Breast cancer. In Johnson FE, Virgo KS (eds). *Cancer patient follow up: Surveillance strategies after primary treatment of cancer. St. Louis, Mosby-Year Book, 1997, pp.290-355.*
28. Rosen P.P. Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0). Assessment of 644 patients with median follow-up of 18 years, *Surg Clin North Am* 1990;70: 937-962.
29. S.R. Schell, E.D. Montague and W.J. Spanos Jr et al., Bilateral breast cancer in patients with initial stage I and II disease, *Cancer* 1982; 50:1191-1194.
30. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty five year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Eng J Med* 2002; 347:5567-5575.

31. Rosen PP, Groshen S, Kine D, Hellman S. Contralateral breast carcinoma: An assesment of risk and prognosis in stage I (T1N0) and stage II (T1N1) patients with 20 years follow-up. *Surgery* 1989; 106:904.
32. Khafagy M, Schottenfeld D, Robbins G. Prognosis of second breast cancer. The role of previous exposure to the first primary. *Cancer* 1975; 35:596-99.
33. Gins PA, Coscarelli A, Fred C, Kahn B, Polinsky ML, Petersen L. Breast cancer survivors: Psychocial concerns and quality of life. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38:183-99.
34. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, and Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the Moving Beyond Cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:376-87.
35. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term disease-free survivors of breast cancer. a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:39-49.
36. Janni W, Rjosk D, Dimpfl Th, et al. Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage II-III breast cancer. Long term follow-up of matched-pair analysis. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:542-8.
37. Ganz PA, Guadagnoli E, Landrum MB, Lash TL, Rakowski W, Silliman RA. Breast cancer in older women: quality of life and psychosocial adjustment in the 15 months after diagnosis. *J Clin Oncol* 2003; 21:4027-33.
38. Day R, Ganz PA, Costantino JP. Tamoxifen and depression: more evidence from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects breast cancer prevention (P-1) randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1615-23.
39. Gulliford E, Opomu M, Wilson E, Hanham I, Epstein R. Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomized study: initial findings from the hotline study. *BMJ* 1997; 314:174-7.
40. Brown L, Payne S, Royle G. Patient initiated follow up of breast cancer. *Psycho-oncology* 2002; 11:346-55.
41. Boccardo F, Bruzzi P, Cionini L, et al. Appropriateness of the use of clinical and radiologic examinations and laboratory tests in the follow up of surgically-treated breast cancer patients. Results of the Working group on the clinical aspects of follow-up. *Ann Oncol* 1995; 6(Suppl 2): S57-59.
42. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. For the American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Surveillance Expert Panel. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17:1080-2.
43. Morris S, Corder Ap, Taylor I. What are the benefits of routine breast cancer follow-up? *Postgrad Med J* 1992; 68:904-7.
44. Writing Committee. NCCN breast cancer clinical practice guidelines. *JNCCN* 2003; 1:148-188.
45. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients findings from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527-37.
46. Cahudary MA, Maisey M, Shaw PJ, et al. Sequential bone scans and chest radiographs in the postoperative management of early breast cancer. *Br J Surg* 1983; 70:517-20.
47. Wickerham L, Fisher B, Cronin W, et al. The efficacy of bone scanning in the follow up of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res treat* 1984; 4:303-307.
48. Bast R, Ravdin P, Hayes D, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1865-78.
49. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systemic review. *The Breast* 2002; 11:228-35.
50. Dewar J. Follow up in breast cancer: a suitable case for reappraisal. *BMJ* 1995; 310:685-6.
51. Baxter N. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update. Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *VMJ* 2001; 164:1837-46.
52. Foster RS Jr, Constanza MC. Breast self-examination practices and breast cancer survival: *Cancer* 1984; 53:999-1005.
53. Goodwin PJ, Leszcz M, Enis M, et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Eng J Med* 2001; 345:1719-26.
54. Partridge AH, Winer EP, Burstein HJ. Follow-up care of breast cancer survivors. *Semin Oncol* 2003; 30:817-825.
55. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: A report based on patient survey. *Cancer* 1998; 83:1362-68.
56. Schiven MP, vingerhots AJ, Rutten HJ, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:341-50.
57. Herd-Smith A, Russo A, Muraca MG, et al. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92:1783-87.
58. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemo-hormonal therapy in women with early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30:135-42.
59. Langlands AO, Pocock SJ, Kerr GR, et al. Long survival of patients with breast cancer: A study of the curability of the disease. *Br med J* 1979; 2:1247-51.
60. Kornblith AB, Herndon JE2nd, Weiss RB, et al. Long-term adjustment of survivors of early stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98:679-689.
61. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.
62. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
63. ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2131-2139.
64. Committee on Gynecologic Practice; The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: Tamoxifen and endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73:77-79.
65. Runowicz CD. Gynecologic surveillance of women on tamoxifen: First do no harm. *J Clin Oncol* 2000; 18:3457-58.
66. emark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:2381-9.
67. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-88.
68. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Fisher B, Xu L, Mamouonas EP. Obesity, tamoxifen use and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1467-76.
69. Korneke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23:1370-8.
70. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates and impact on quality of life *J Clin Oncol* 2000; 18:743-53.
71. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease free breast cancer patients: a cross sectional study. *Ann Oncol* 2002; 13:589-98.
72. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al. Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care cancer* 2000; 8:215-22.
73. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol*. 1998; 16:501-14.
74. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M. Steering Committee on Clinical Practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer (summary of the 2005 update) *CMAJ* 2005; 10:1319-20.