

# PAUTAS PARA LA ETAPIFICACION Y SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES TRATADAS POR CANCER DE MAMA

Dr. José Miguel Reyes,

## Introducción:

En nuestro país, al igual que en la mayoría, luego que una paciente es diagnosticada como portadora de un cáncer de mama, es sometida a una serie de análisis y procedimientos de imágenes para determinar la extensión de la enfermedad en lo que normalmente se conoce como estudio de extensión o etapificación de la enfermedad. Normalmente, estos incluyen hemograma, perfil bioquímico o pruebas hepáticas, imagen del hígado y cintigrama óseo.

El por qué y a quiénes se debe hacer este estudio no parece seguir una pauta y, generalmente, se extrapola que lo que es bueno en estudios de investigación, lo es también para las pacientes que están siendo tratadas en una forma clínica de rutina.

Las pacientes que han sido tratadas por un cáncer de mama son seguidas rutinariamente para detectar posibles efectos colaterales de su terapia, pero sobretodo para tratar de pesquisar precozmente una recidiva de su enfermedad tumoral. La intención de esta detección temprana es instaurar una terapia de rescate cuando aún la cantidad de tumor es pequeña. Esto produciría una mejor respuesta a esas terapias, con una prolongación de la sobrevida e incluso una curación. Desgraciadamente, la literatura parece no apoyar tal pensamiento y así las pacientes se ven sometidas a intensas rondas de exámenes que no tienen ningún impacto en la sobrevida de las pacientes.

La intención de estas pautas es revisar la bibliografía publicada de acuerdo a los niveles de evidencia y con ello hacer recomendaciones lo suficientemente amplias y flexibles para la etapificación y seguimiento de estas pacientes.

## Recomendación para la etapificación de las pacientes con cáncer de mama:

### Cintigrama Oseo:

Al revisar la literatura, no se encuentran trabajos randomizados que determinen la eficacia del uso de este examen en pacientes con cáncer de mama.

La mayoría de los estudios son retrospectivos y abarcan números pequeños de pacientes.

Los datos apuntan a que existe una clara diferencia en la positividad de este examen dependiendo de estado locoregional del tumor.

El rango de positividad del cintigrama óseo varía entre un 0% a 3% en las pacientes etapificadas como estadio I y II por su compromiso locoregional, tal como se aprecia en la Tabla 1:

Tabla 1

| Autor                 | Año  | Tipo Estudio | Pacientes   | Positivos Tumor (%) | Comentarios    |
|-----------------------|------|--------------|-------------|---------------------|----------------|
| Cox <sup>1</sup>      | 1978 | Prosp        | 302 E1-E2   | 0.90                |                |
| Samant <sup>2</sup>   | 1999 | Retro        | 161 TI-2 No | 3                   | 0 sin síntomas |
| Creutzig <sup>3</sup> | 1978 | Prosp        | Temprano    | 3                   |                |

| Autor                        | Año  | Tipo Estudio | Pacientes      | Positivos Tumor (%) | Comentarios     |
|------------------------------|------|--------------|----------------|---------------------|-----------------|
| <b>Yeh<sup>4</sup></b>       | 1995 | Retro        | 316 T1 -2      | 0.31                | U\$277.798      |
| <b>Khansu<sup>5</sup></b>    | 1987 | Retro        | 187 E I y II   | 2.14                |                 |
| <b>Gerber<sup>6</sup></b>    | 1977 | Retro        | 110 E I Y II   | 1.82                |                 |
| <b>Piffer<sup>7</sup></b>    | 1988 | Retro        | 204 E I -II    | 0.5                 | 28 scans (+)    |
| <b>Hayward<sup>8</sup></b>   | 1985 | Retro        | 105 FA (N)     | 0.95                |                 |
|                              |      |              | 29 FA o LDH(+) | 51.70               |                 |
|                              |      |              | 9 FA y LDH (+) | 63.40               |                 |
| <b>Coleman<sup>9</sup></b>   | 1988 | Retro        | 1267 pts E ?   | 0.3 T1<br>3 T2      | 0% E1<br>3% E 2 |
| <b>Kennedy<sup>10</sup></b>  | 1991 | Retro        | 90 E I-II      | 3.50                |                 |
| <b>Lagrange<sup>11</sup></b> | 1988 | Retro        | 133 t < 3 cm   | 1-5                 |                 |
| <b>Stines<sup>12</sup></b>   | 1980 | Retro        | 143 T 1-2 No-3 | 5.6                 |                 |
| <b>Vennin<sup>13</sup></b>   | 1989 | Retro        | 852 E?         | 0.46                |                 |
| <b>Davie<sup>14</sup></b>    | 1977 | Retro        | 192 Operables  | 5.5                 |                 |
| <b>Ahmed<sup>15</sup></b>    | 1990 | Retro        | 80 E1          | 2.50                |                 |
|                              |      |              | 226 E II4      |                     |                 |
| <b>Ravaioli<sup>16</sup></b> | 1998 | Retro        | 388 E ?        | 4.38                |                 |
| <b>Kunkle<sup>17</sup></b>   | 1985 | Retro        | 465 To a T4    | 1.5 T0-1 N0         |                 |

Los porcentajes de compromiso del cintigrama óseo parecen ser mayores en las pacientes con un mayor grado de avance de la enfermedad a nivel locoregional, con cifras que varían entre 8% y 30%.

Un estudio publicado por Hayward<sup>(8)</sup> en 1985 muestra como valores de laboratorio, específicamente fosfatasas alcalinas y láctico dehidrogenasa, pueden ayudar a predecir el compromiso sistémico por cáncer de mama. Las pacientes con valores normales de ambos parámetros, presentan porcentajes muy bajo de compromiso metastásico en el cintigrama óseo, pero, en la medida que una o ambas de estas enzimas se elevan, las posibilidades de que se haga positivo aumentan en forma importante. La tabla 2 resume los datos que se analizaron más arriba, incluyendo los resultados del trabajo de Hayward (se trata de las mismas publicaciones de la tabla anterior, pero, separadas por estadíos para una más fácil lectura)

Tabla 2

| Autor                      | Año  | Tipo Estudio | Pacientes      | Positivos Tumor |
|----------------------------|------|--------------|----------------|-----------------|
| <b>Cox<sup>1</sup></b>     | 1978 | Prosp        | 37 E 111       | 16.20           |
| <b>Samant<sup>2</sup></b>  | 1999 | Retro        | 61 T3-4 o N2   | 30              |
| <b>Khansur<sup>5</sup></b> | 1987 | Retro        | 78 E 111 A y B | 30.7            |
| <b>Hayward<sup>8</sup></b> | 1985 | Retro        | 105 FA (N)     | 0.95%           |
|                            |      |              | 29 FA/ LDH +   | 51.70%          |
|                            |      |              | 9 FA y LDH +   | 63.40%          |

| Autor                         | Año  | Tipo Estudio | Pacientes    | Positivos Tumor        |
|-------------------------------|------|--------------|--------------|------------------------|
| <b>Coleman</b> <sup>9</sup>   | 1988 | Retro        | 1267 pts E ? | 8%T3 7% EIII<br>13% T4 |
| <b>Ahmed</b> <sup>15</sup>    | 1990 | Retro        | 83 E III     | 16%                    |
| <b>Ravaioli</b> <sup>16</sup> | 1998 | Retro        | 388 E ?      | 4.38%                  |
| <b>Unkler</b> <sup>17</sup>   | 1985 | Retro        | 465To a T4   | 20.3% T4 N+            |

De los datos anteriores parece fácil establecer una recomendación en el sentido de que el empleo de la cintigrafía ósea para la etapificación de pacientes con cáncer de mama temprano, es decir, estadíos I y II parece no estar justificado y que más bien es un gasto emocional y económico de importancia para la paciente. Los datos que se presentaron más arriba muestran que en estos estadíos el porcentaje de compromiso varía entre un 0.3 y 5.5%.

Estas cifras son distintas para las pacientes portadoras de estadíos III de la enfermedad en las cuales el porcentaje de compromiso del cintigrama óseo varía de acuerdo a los estudios entre un 4% y 16%. Una forma de afinar la necesidad de solicitar este examen puede ser vista a través de los datos de Hayward y colaboradores que encuentran un 0.95% de compromiso en las pacientes con fosfatasas alcalinas y LDH normales, elevándose esta cifra a un 63% en el caso de que ambas enzimas se encuentren anormalmente elevadas.

#### Imagen Hepática:

Los datos son aún más concluyentes cuando se evalúa el uso rutinario de la imagen hepática en la etapificación de las pacientes con cáncer de mama. La posibilidad de un evento positivo, es decir, que se detecte una enfermedad metastásica por este solo examen varía entre un 0% hasta un 5.9% en casos de enfermedad estadio III, pero la mayoría de los resultados están en el orden entre el 1 y el 3%, como se resume en la Tabla 3. Los valores de costos que significa este tipo de estudio están mencionados por Brar y cols. y por Clark y cols. y fluctúan entre 48.000 y 74.000 dólares americanos.

**Tabla 3**

| Autor                  | Año  | Nº y Estadío                         | (+) T       | Estudio | Comentario  |
|------------------------|------|--------------------------------------|-------------|---------|-------------|
| Cox <sup>1</sup>       | 1992 | 309 E I y II<br>37 E III<br>250 TO-1 | 0%<br>5.40% |         | + con otros |
| Samant <sup>2</sup>    | 1999 | NO-1                                 | 0%          |         |             |
| Vennin <sup>13</sup>   | 1989 | 852 E ?                              | 0.11%       |         |             |
| Ravaioli <sup>16</sup> | 1998 | 398 E I-III                          | 0.25%       |         |             |
| Evans <sup>18</sup>    | 1987 | 197 E I-III                          | 1.01%       |         |             |
| Jonesig <sup>19</sup>  | 1991 | 271 E I-III                          | 2.90%       |         |             |
| Brar <sup>20</sup>     | 1993 | 63 E I-III                           | 1.60%       |         | \$74.000    |
| Clark <sup>21</sup>    | 1988 | 220 E I-III                          | 0.45%       | Retro   | \$48.000    |

| Autor                 | Año  | Nº y Estadío | (+) T | Estudio | Comentario |
|-----------------------|------|--------------|-------|---------|------------|
| Colizza <sup>22</sup> | 1985 | 100 E I-III  | 3%    | Prosp   |            |
| Wiener <sup>23</sup>  | 1978 | 2234 E I-III | 0.42% | Retro   | No rel.Con |
| Haid <sup>24</sup>    | 1980 | 66 EI-III    | 1.51% | Retro   | E          |
| Sears'                | 1975 | 100 op       | 1%    | Retro   |            |

### Radiografía de Tórax

La radiografía de tórax parece ser un elemento que es solicitado por rutina a todo paciente que vaya a una cirugía, en forma independiente de su diagnóstico. En tal caso, es poco probable que el bajo rendimiento de este examen para detectar lesiones metastásicas sea un elemento que influya en la decisión de solicitarla<sup>(2,13,16,19,26 27 28)</sup>. Su rendimiento, en la generalidad de los trabajos, no alcanza el 1%

### Enzimas

Fosfatasa alcalinas y la LDH si bien pueden encontrarse elevadas en el grupo de pacientes metastásicas, no son específicas y así puede haber enfermedad metastásica con enzimas normales, a la vez que haber elevación de ellas sin un significado patológico tumoral.<sup>(29,30,31,32)</sup> Hay que hacer notar, sin embargo, que el Grupo Internacional para el Estudio de Cáncer de Mama (Ludwig) demuestra en un estudio retrospectivo resultados semejantes a los reportados por Hayward y col. en el sentido que FA puede ser un buen discriminador de la necesidad de estudios adicionales en las pacientes portadoras de cáncer de mama de alto riesgo de hacer diseminación<sup>(33)</sup>.

### Recomendación para el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama:

#### Introducción:

Desgraciadamente, hasta ahora, no se cuenta con terapias que puedan afectar el curso de la enfermedad metastásica en mama, ya sea por el tipo de medicamentos que la compongan o ya sea por la precocidad con que ella se instaura.

El objetivo del seguimiento rutinario en cáncer de mama, es detectar tempranamente una recurrencia de la enfermedad, posible nuevo primario contralateral, posibles efectos colaterales a largo término de los tratamientos antineoplásicos y entregar apoyo psicológico a la paciente.

Esto fue cuantificado por estudios realizados en los que se señala que los médicos cooperan con otros médicos, normalmente se necesitan exámenes adicionales y las pacientes en su gran mayoría prefieren hacer un tipo de seguimiento cercano.<sup>(34)</sup> Sin embargo, no siempre se determina la real utilidad de este seguimiento y los costos emocionales y económicos involucrados.

Un estudio publicado por Grunfeld y colaboradores en British Medical Journal de 1996, demuestra que la mayoría de las recurrencias (69%) se presentan en el intervalo entre controles y que no existe diferencia en su detección entre médicos generales y especialistas.<sup>(35)</sup>

A continuación entregaremos datos objetivos sobre la utilidad del seguimiento

con los objetivos antes enunciados.

**Procedimientos recomendados:**

***Anamnesis y examen físico: Nivel de evidencia III. Grado de recomendación B.***

La entrevista de la paciente debe ser hecha con una periodicidad de cada tres a seis meses los tres primeros años luego de la terapia para su cáncer de mama y luego cada seis a doce meses los dos siguientes. Se sugiere un control anual de ahí en adelante.

La anamnesis debe ir dirigida a pesquisar síntomas y signos indicativos de diseminación de la enfermedad así como también aquéllos que indiquen toxicidad por las terapias recibidas.

Varios estudios retrospectivos y al menos dos estudios randomizados bien diseñados avalan esta posición, mostrando que la mayoría de las recurrencias son detectadas por la propia paciente en los períodos intercontroles. La frecuencia de los mayores controles durante los primeros años post terapia está avalada por la mayor frecuencia de las recidivas durante los primeros años. De acuerdo a los datos de Grunfeld y colaboradores, la paciente es la que indica los síntomas de recurrencia de la enfermedad en el 69% de los casos, lo que muestra claramente la importancia de la anamnesis en el seguimiento de estas pacientes.<sup>(35)</sup> Estos datos son ratificados en diversos otros estudios.<sup>(36,37,38,39,40,41,42)</sup>

***Examen físico:***

Se recomienda un examen físico cuidadoso de la paciente en los mismos intervalos que los recomendados para la anamnesis.

El examen físico debe estar dirigido a detectar alteraciones que indiquen diseminación de la enfermedad, recurrencia locoregional o secuelas del tratamiento.

Varios estudios retrospectivos y al menos dos estudios prospectivos randomizados bien diseñados avalan el uso del examen físico como herramienta para la detección de enfermedad diseminada así como también para la recidiva local y/o regional y de la mama contralateral.<sup>(36,42)</sup> Un examen físico cuidadoso centrado en los sitios más frecuentes de diseminación de la enfermedad puede ser el método de detección de la enfermedad en aproximadamente un 15% de las recurrencias.<sup>(39)</sup>

***Examen mamográfico:***

En las pacientes con tratamiento conservador, la mama afectada permanece a riesgo de recidiva de la enfermedad. Dewar y cols. han demostrado en un estudio prospectivo que la tasa de recidiva permanece constante en alrededor de 1% anual, con una tasa de 5% a 5 años y de 8% a 10 años.<sup>(43)</sup> Los estudios de screening han demostrado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama en las poblaciones chequeadas. Si bien no existen estudios de “screening” para detección de recidiva contralateral, debe suponerse que habrá una tendencia igual. El mismo estudio de Dewar y cols.<sup>(43)</sup> señala que en pacientes con cirugía conservadora fue de 3% a 6% a 5 y 10 años, respectivamente.

Dado lo poco invasor y los grados de detección tanto en la mama tratada como en la contralateral, se recomienda el uso de la mamografía anual en el seguimiento de estas pacientes.

Dos estudios prospectivos randomizados, así como varios estudios retrospectivos

y al menos las recomendaciones de dos grupos de expertos avalan que los únicos exámenes recomendados en el seguimiento de estas pacientes son los que se han reseñado más arriba. Los mismos datos y los mismos grupos desalientan expresamente la realización de otros exámenes en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama.<sup>(36-42)</sup>

Para clarificar mayormente se explican con algún detalle algunos de los procedimientos no recomendados.

#### **Procedimientos no recomendados:**

##### ***Hemograma y VHS:***

Si bien la radiación y la quimioterapia que puede haber sufrido la paciente son factores que de una manera u otra pueden contribuir a la producción de leucemia, su frecuencia es tan baja que su uso rutinario no se justifica. Tampoco se justifica con el intento de detectar recurrencias en el ámbito de médula ósea. De acuerdo a datos argentinos en un importante estudio retrospectivo que involucró a 2111 pacientes, la posibilidad de que ellas presenten un segundo primario extramamario es 0.37%. Por lo demás, ningún estudio prospectivo ni retrospectivo ha indicado utilidad para este examen en pacientes con cáncer de mama.<sup>(44)</sup>

##### ***Estudios bioquímicos y marcadores tumorales:***

Las enzimas que pueden corresponder a compromiso metastásico hepático u óseo, entre ellas, las fosfatasa alcalinas y la LDH, han demostrado ser inespecíficas. Diversos estudios han representado que ellas pueden elevarse tanto en presencia como en ausencia de metástasis a la vez que una enfermedad metastásica en estos territorios puede cursar con enzimas normales.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), a través de un panel de expertos, ha hecho una extensa y bien documentada revisión de la utilidad de distintos marcadores en el manejo del cáncer de colon y mama. De acuerdo a las recomendaciones de este panel de expertos, ni el CEA, CA 15-3 ó CA 27.29 se recomiendan para el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama. Si bien se acepta que pueda anticipar la recurrencia de la enfermedad en algunos meses con respecto a las imágenes, esta determinación no produce un cambio clínico en el sentido de cambiar pronóstico de la enfermedad ni de cambiar la estrategia de tratamiento.

##### ***Radiografía de tórax:***

Este estudio no está recomendado en el seguimiento ni tampoco, como ya dijéramos, en la etapificación de las pacientes con cáncer de mama. En un estudio publicado por Shapira y cols. en JAMA de 1991, muestran que este estudio puede detectar la recurrencia de la enfermedad en un porcentaje promedio de 2.7% con un rango que varía entre 0 y 5.1%, lo que se ve confirmado en un estudio de Moskovic de 1992 en el que en menos de un 0.4% de casi mil radiografías de tórax rutinarias, se produjo un evento positivo.

##### ***Cintigrama óseo:***

No se recomienda su uso rutinario en el seguimiento de las pacientes portadoras de cáncer de mama.

El porcentaje de detección de enfermedad metastásica por este examen es

bajo y se acompaña además de un alto porcentaje de falsos positivos dado por numerosos otros procesos no neoplásicos. Los porcentajes entregados en el capítulo de etapificación son también válidos para el de seguimiento. Más aún, un estudio retrospectivo del NSABP hecho en cerca de 2700 pacientes con ganglios positivos en las que se realizaron estudios de cintigrafía ósea en forma rutinaria, mostraron que sólo 0.6% de 7984 exámenes fueron positivos para enfermedad.

***Imagen hepática:***

No se recomienda su uso rutinario en el seguimiento de las pacientes tratadas por cáncer de mama.

Los datos entregados en la parte de etapificación son también aplicables a seguimiento. No existe ningún estudio que avale el uso rutinario de este examen en este tipo de pacientes.

**Recomendaciones de ASCO para seguimiento de Ca de Mama.**

- **Historia y ex. Físico** Cada 3-6 m x 3a.  
Cada 6-12 m x 2a. N. Evidencia III (Consenso de expertos)
- **Autoexamen de Mama :** Mensual (NE III)
- **Mamografía :** Anual (NE I ipsi y IV contralateral)
- **Ex. Físico pélvico :** Anual (NE III)
- **Educación de la paciente :** N/A
- **Coordinación del Cuidado :** N/A

**Exámenes no recomendados por ASCO para seguimiento.**

- Hemograma
- Perfil Bioquímico.
- Rx de Tórax.
- Cintigrama óseo.
- Ecografía abdominal.
- TAC de Tórax, abdomen o pelvis.
- Marcadores Tumorales.

**Grupo de Trabajo Europeo para los aspectos clínicos de Seguimiento.-**

**Recomendados:**

- Anamnesis y ex. Físico.
- Mamografía anual.

**No Recomendados:**

- Hemograma
- Eco o Tac de abdomen.
- Rx. de Tórax.
- Cintigrama óseo.
- Marcadores tumorales.

## Exámenes para seguimiento de pacientes con Ca de mama en Chile:

### Recomendados:

- Anamnesis y examen físico.
- Mamografía anual.

### No recomendados:

- Marcadores tumorales, hemograma y bioquímica.
- Cintigrama óseo.
- Imagen hepática.
- Radiografía de tórax.

## Bibliografía

1. Cox MR, Gilliland R, Holding-Smee GW, Spence RA: An evaluation of radionuclide bone scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1992; 62: 550-555.
2. Samant R, Ganguly P. Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging. *Arch Surg* 1999; 134: 551-553.
3. Creutzig H *Radiologe* 1978 18:179 - 83.
4. Yeh KA, Fortunato L, Ridge JA, Hoffman JP, et al: Routine bone scanning in patients with T1 and T2 breast cancer: a waste of money. *Ann Surg Oncol* 1995; 2 : 319 - 324.
5. Khansur T, Haick A, Patel B, et al: Evaluation of bone scan as a screening work-up in primary and locoregional recurrence of breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1987; 10:167-70
6. Gerber FH, Goodreau JJ, Kirchner PT, Fouty WJ. Efficacy of preoperative and postoperative bone scanning in the management of breast cancer. *N Engl J Med* 1977;297:300-3.
7. Piffer S, Amichetti M, Valentin A. Skeletal scintigraphy and physical examination in the staging of early breast cancer. *Acta Oncol* 1988;27:21-4.
8. Hayward RB, Frazier TG. A reevaluation of bone scans in breast cancer. *J Surg Oncol* 1985; 28:111-3.
9. Coleman RE, Fogelman I, Habibollahi F, et al. Selection of patients with breast cancer for routine follow-up bone scans. *Clin Oncol* 1990; 2:328-32.
10. Kennedy H, Kennedy N, Barelay M, Horobin M. Cost efficiency of bone scans in breast cancer. *Clin Oncol* 1991; 3:73-7.
11. Lagrange JI, Frenay M, Darcourt J, et al. Should systematic bone scintigraphy be carried out on breast cancer patients with small tumors? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990;19:701-8.
12. Stines J, Stalars J, Dartois D, Chardot C. Is bone scan useful in patients with breast cancer localized on the basis of clinical examination. 143 cases *Bull Cancer* 1980;67:319-23.
13. Vennin P, Lemaire B, Carpentier P et al. Clinically localized cancers of the breast. Therapeutic consequences of the evaluation of the extension. *Presse Med* 1989;18:1057-60.
14. Davies CJ, Griffiths PA, Preston BJ, et al, Staging breast cancer: role of bone scanning. *Br Med J* 1977;2(6087):603-5.
15. Ahmed A, Giynne-Jones R, Eli PJ. Skeletal scintigraphy in carcinoma of the breast—a ten year retrospective study of 389 patients. *Nucl Med Commun* 1990;11:421-6.
16. Ravaioli A, Tassinari D, Pasini G, et al. Staging of breast cancer: what standards should be used in research and clinical practice? *Ann Oncol* 1998;9: 1173-7.
17. Kunkler IH, Merrick MV, Rodger A. Bone scintigraphy in breast cancer: a nine - year follow-up. *Clin Radiol* 1985;36:279-82
18. Evans DM, Wright DJ. The role of bone and liver scans in surveying patients with breast cancer

- for metastatic disease *Am Sur* 1987;53: 603-5.
19. Gynne-Jones R, Young T, Ahmed A. et al. How far investigations for occult metastases in breast cancer aid the clinician. *Clin Oncol* 1991;3:65-72.
20. Brar HS, Sisley JF, Jonson RH Jr. Value of preoperative bone and liver scans and alkaline phosphatases in the evaluation of breast cancer patients. *Am J Surg* 1993;165:221-3.
21. Clark CP 3d, Foreman ML, Peters GN. et al. Efficacy of peroperative liver function test and ultrasound in detecting hepatic metastasis in carcinoma of the breast *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:510-4.
22. Colizza S, Lupattelli R, De Fazio S. et al. Hepatic staging in operable breast cancer: a reappraisal from a prospective study. *J Surg Oncol* 1985;130:113-5.
23. Wiener SN, Sachs SH. An assessment of routine liver scanning in patients with breast cancer. *Ach Surg* 1978; 113:126-7.
24. Haid M, Singh J, Nevinny HB. Liver scanning in newly diagnosed breast carcinoma. *J Surg Oncol* 1980-113-.265-8.
25. Sears HF, Gerber FH, Sturtz DL, Fouty WJ. Liver scan and carcinoma of the breast *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:409-11.
26. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 1988;61:1038-40.
27. Logager VB, Vestergaard A, Hrrstedt J. et al. The limited value of routine chest X-ray in the follow-up of stage II breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:553-5.
28. Moskovic E, Parson C, Baum M. Chest radiography in the management of breast cancer. *Br J Radiol* 1992;65:30-2.
29. Moro L, Gazzarini C, Crivellari D, et al. Biochemical markers for detecting bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Chem* 1993-, 39:131-4.
30. Mayne PD, Thakar S, Rosalki SB et al: Identification of bone and liver metastases from breast cancer by measurement of plasma alkaline phosphatases isoenzyme activity. *J Clin Pathol* 1987;40:398-403.
31. Hannisdal E, Gunderson S, Kvaloy S et al: Follow-up of breast cancer patients stage I-II: a baseline strategy. *Eur J Cancer* 1993;29:992-7.
32. Pedrazzini A, Gelber R, Isley M, et al: First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:389-94.
33. Crivellad D, Price KN, Hagen M, et al: Routine test during follow-up of patients after primary treatment for operable breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Ann Oncol* 1995;6:769-76.
34. Paradiso A, Nitti P, Frezza P, Scorpiglione N. On behalf of G.S.Bio.Ca. M. A survey in Puglia: The attitudes and opinions of specialists, general physicians and patients on follow-up practice. *Ann Oncol* (Suppl 6) 1995;S53-6.
35. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P et al. Routine follow-up of breast cancer in primary care: randomized trial. *BMJ* 1996;313:665-9.
36. Zwavelinng A, Albers GH, Felthius W et al. An evaluation of routine follow-up for detection of breast cancer recurrence. *J Surg Oncol* 1987; 34:194-197.
37. Rosselli del Turco M, Palli D, Cariddi D, et al. The efficacy of intensive follow-up testing in breast cancer *Ann Oncol* 1995; 6(Suppl 2) : S37-9 .
38. Liberati A on behalf of the GIVIO investigators. The GIVIO trial on the impact of follow-up care on survival and quality of life in breast cancer patients. *Ann Oncol* 1995; 6(Suppl 2) S41-6.
39. Shapira DV, Urban N: A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA* 1991; 265: 380-2.
40. Anonymous: ASCO special article: Recommended Breast cancer Surveillance Guidelines. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2149-56.
41. Canadian Medical Association: The Canadian task force on the periodic health examination.

- Can Med Assoc J* 1979; 121: 1193-1254.
42. Follow-up after treatment for breast cancer: The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the care and treatment of Breast cancer. *Can Med Assoc J* 1998; 158 (Suppl 3) S65-70.
  43. Dewar JA, Arraigada R, Benhamou S, et al.: Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave Roussy 1970-1982) *Cancer* 1995; 76; 2260-5.
  44. Pronacam Group, Chacon R, Blajman C, Gálvez C. Et al. : Second Neoplasms after Adjuvant therapy for Breast Cancer *Ann Oncol* 1996; 7 (Suppl 5): 14, Abst 57P.