

9 Opfølgning og kontrol efter operation for primær cancer mammae

9.1 Resumé af DBCG anbefalinger

Formål

At opnå den mest hensigtsmæssige strategi ved rutineopfølgning i hospitalsregi efter operation for primær cancer mammae. Derved sikres alle patienter et tilbud om evidensbaseret postoperativ kontrol.

Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende.

Konklusion

For mastektomerede patienter gælder, at der ikke er evidens for at rutinekontrol påvirker morbiditet, mortalitet eller livskvalitet. Det er fortsat uafklaret om tidlig opsporing af lokale eller regionale recidiver gennem formaliseret opfølgningsprogram medfører en forbedret overlevelse.

For lumpektomerede patienter tyder det på, at tidlig opsporing af recidiv i ipsilaterale bryst øger chancen for helbredelse. Disse patienter bør derfor tilbydes regelmæssig kontrol i hospitalsregi bestående i anamnese og klinisk undersøgelse hvert halve år suppleret med billeddiagnostik jvf. skema.

Patienterne bør tilbydes klinisk kontrol hvert halve år i fem år og herefter kontrol én gang årligt i 5 år. Lavrisikopatienter kan afsluttes efter 3 år og overgå til screeningsmammografi. Den kliniske kontrol bør suppleres med billeddiagnostik hvert andet år, dog hyppigere hos < 50 årige og undergrupper med øget risiko. For patienter i protokollerede undersøgelser gennemføres kontrol iht. protokollen.

Rekommandationer/konklusion

Billeddiagnostik:

Kvinder under 50 år : årlig klinisk mammografi*

Kvinder \geq 50 år :

Mastektomerede: Screeningsmammografi* af kontralaterale bryst hvert 2.år

Lumpektomerede: Klinisk mammografi 18 mdr. efter operationen. Herefter stillingtagen til overgang til screeningsmammografi hvert 2.år

Følger efter operation og efterbehandling herunder plastikkirurgi, tilfælde hvor den primære maligne forandring ikke var mammografisk synlig samt et meget tæt brystvæv (>75 %, BIRADS type 4) kan medføre, at nogle kvinder fortsat bør følges med klinisk mammografi hvert 2.år.

Der skelnes i ovenstående rekommandationer ikke i mellem høj- og lavrisiko patienter eller hvorvidt der er tale om invasiv cancer eller DCIS.

*) screeningsmammografi og klinisk mammografi er defineret i afsnit 2.2.1

Patienter, der indgår i forsøgsprotokoller, bør tilbydes et kontrolprogram der retter sig efter formålet med forsøget. Kontrollen udføres sædvanligvis hver 3.- 6. måned i fem år og herefter én gang årligt.

Kontrollen, der bør rette sig efter formålet, omfatter sædvanligvis (som minimum) anamnese og objektiv undersøgelse af det loko-regional område og kontralaterale bryst suppleret med billeddiagnostik jvf. skema. Hos asymptomatiske patienter uden kliniske tegn på lokalt eller regionalt recidiv er der ikke indikation for at foretage yderligere (parakliniske) undersøgelser.

9.2 Baggrund

Patienter, der er radikalt behandlet for primær cancer mammae, har foruden risiko for sequelae efter operation og eventuel adjuverende strålebehandling og systemisk behandling også risiko for recidiv og udvikling af ny primær tumor. Et formaliseret opfølgingsprogram bør derfor tage højde for alle disse faktorer. Der foreligger imidlertid ikke data der viser, at regelmæssig opfølgning efter behandling af brystkræft påvirker overlevelsen. I en meta-analyse (Cochrane review) fra 2000, hvor man gennemgik evidensen for rutine-opfølgning *versus* mere intensiv opfølgning med parakliniske undersøgelser; for opfølgning i hospitalsregi *versus* hos egen læge, og for regelmæssig kontrol *versus* kontrol ved behov - sås ingen overlevelsesgevinst ved mere intensiv opfølgning, ingen forskel i tid til påvisning af recidiv mellem kontrol foretaget i primær og sekundær sektor, og ingen forskel i tilfredshed mellem regelmæssig kontrol og kontrol ved behov[1]. Rutinekontrol uden for rammerne af kliniske undersøgelser (protokoller) og kvalitetssikringsprogrammer med veldefinerede formål, er derfor kun indiceret, hvis der er dokumentation for at kontrollen fører til det ønskede resultat (mål) [2].

I denne oversigt gennemgås vor viden om dette, og det diskuteres om patienter, der behandles/følges uden for DBCGs behandlingsprotokoller, -forskrifter og kvalitetssikringsprogrammer rutinemæssigt bør kontrolleres i hospitalsregi. Konklusioner og anbefalinger kan således anvendes til tilrettelæggelse af opfølgingsprogrammer uden for kliniske studier og kvalitetssikringsprogrammer.

9.3 Formål

Hovedformålet med formaliseret (rutine-) opfølgning og kontrol af patienter, der er behandlet for primær cancer mammae, kan opdeles i seks delmål [3-5] (tabel 1):

9.3.1 Screening for ny primær tumor

Risikoen for ny primær tumor hos en patient, der er opereret for cancer mammae, er øget - specielt ved lobulært karcinom, idet op til 1 % af patienterne årligt vil udvikle en tumor i det kontralaterale bryst. Risikoen mindskes med stigende alder. Patienter, der har fået påvist brystkræft før 40 års alderen, har efter 25 år en kumulativ risiko på 31 % for en ny primær malign sygdom. Dette er især betinget af forøget risiko for modsidig cancer mammae (SIR 7.4; 95 % CI 6.4-8.6) og cancer ovarii (SIR 6.0; 95 % CI 3.7-9.2)[6].

9.3.2 Recidiv i ipsilaterale bryst

Patienter, der har foretaget brystbevarende terapi (lumpektomi og strålebehandling), har risiko for udvikling af lokalrecidiv i det residuale bryst. Risikoen ligger på 9-10 % efter 10 år[7;8]. Risikoen for lokalrecidiv i brystet afhænger af en lang række faktorer

så som alder, tumorstørrelse, malignitetsgrad, resektionsafstand, og om der var metastaser til lymfeknuder[7;8]

Patienter med recidiv i ipsilaterale bryst har mere end tre gange øget risiko for udvikling af fjernmetastaser [9], og 5- og 10 års overlevelsen er opgjort til henholdsvis 69 % og 57 % [10]. Det er uafklaret, om udvikling af ny tumor/recidiv i ipsilaterale bryst er årsag til senere opståen af fjernmetastaser eller om recidivet blot er en markør for tumors aggressivitet / det metastatiske potentiale og dermed for tilstedeværelse af subklinisk dissemineret sygdom / udvikling af fjernmetastaser [9].

Hvis recidivet opdages tidligt, er det sandsynligt at der findes tilfælde der kan kureres ved fornyet (salvage) operation. Mastektomi er sædvanligvis eneste mulighed, idet fornyet resektion sjældent er gennemførlig, hvis der samtidigt skal opnås radikalitet og et acceptabelt kosmetisk resultat. Betydningen af systemisk adjuverende behandling til denne patientkategori er uafklaret [11].

9.3.3 Tidlig påvisning af loko-regionale og fjernrecidiver

Det gælder for både loko-regionale og fjernrecidiver, at recidivraten er størst fra det 2. til 5. år, men den er stadig til stede efter mere end 15 år [3;12;13].

9.3.3.1 Isoleret lokalt eller regionalt recidiv

Forekomsten af langtidsoverlevende har ført til antagelsen af, at patienter med isoleret lokalt eller regionalt recidiv er potentielt kurable. I et dansk materiale var således en tredjedel af patienterne med loko-regionalt recidiv i live op til 10 år efter recidivet [14]. Udviklingen af lokalt og eller regionalt recidiv, er dog generelt forbundet med stor risiko for senere udvikling af dissemineret sygdom og dermed en dårlig prognose. Som omtalt under afsnittet om recidiv i det ipsilaterale bryst er det uvist, om det er tilstedeværende (efterladte) tumorceller i det loko-regionale område, der giver anledning til fjernmetastasing, eller om udvikling af loko-regionalt recidiv blot er en markør for stor tumoraggressivitet og tidlig subklinisk dissemineret sygdom [12;15]. Ved aggressiv (radikal) lokal og eventuel systemisk behandling af isoleret loko-regionalt recidiv, antages det imidlertid, at det er muligt at hindre disseminering hos nogle patienter [4;16]. I en meta-analyse af 13 studier omfattende 2.263 patienter, der var kurativt behandlet for brystkræft, og som var uden tegn på dissemineret sygdom, fandt Lu et al. støtte til at antage, at tidlig påvisning (og behandling) af isolerede loko-regionale recidiver og tumor i kontralaterale bryst var forbundet med en bedre prognose, sammenlignet med 'symptomatisk' detektion af recidivet(HR: 1,68 (CL:1,48-1,91)[17]. Selvom der ikke foreligger kontrollerede undersøgelser, der understøtter den kurative effekt af lokalbehandling (kirurgi og strålebehandling), og selvom der kun foreligger et enkelt randomiseret forsøg med systemisk adjuverende behandling (tamoxifen) [18;19], antages det derfor, at tidlig recidiv-opsporing i det loko-regionale område har et kurativt potentiale, og således får et kurativt sigte [20-22].

9.3.3.2 Fjernmetastaser

Tidlig diagnose af fjernrecidiv er i de fleste opgørelser forbundet med forlænget overlevelse fra første recidiv, hvilket formentlig skyldes "lead- og lenth-time bias" [23;24]. Behandling af dissemineret cancer mammae er først og fremmest palliativ og kun undtagelsesvis kurativ. Tidlig opsporing af fjernmetastaser tager således sigte mod at lindre og forebygge forværring af symptomerne[25].

9.3.4 Diagnostik og behandling af sequelae efter primær og adjuverende behandling

Udvikling af ekstremitets-lymfødem er en hyppig senkomplikation til lokalbehandling af cancer mammae. Risikoen for udvikling af lymfødem er især relateret til omfanget af det kirurgiske indgreb og til eventuel strålebehandling mod aksillen. Med sentinel node teknikken, er der indført et nyt behandlingsprincip, der sigter mod at mindske risikoen for sequelae efter aksilindgrebet, selvom evidens endnu er sparsom. Det er derfor vigtigt fremover at følge udviklingen på dette felt, og det kan kun ske ved monitorering i forbindelse med opfølgning af såvel patienter opereret med sædvanlig aksiloperation og patienter, hvor sentinel node teknikken har været anvendt.

Traditionelt diagnosticeres lymfødem ved måling af overarmens circumference, idet lymfødem sædvanligvis defineres som mere end 2 cm forskel på armene. Lymfødem kan optræde mange år efter lokalbehandling. Tidlig intervention med ekstern kompression antages at være vigtig for prognosen.

Smerter i det opererede (og bestrålede) område forekommer relativt hyppigt: Gärtner et al. rapporterede således – baseret på et materiale på 3.754 patienter fra DBCG's database - at op mod halvdelen af alle patienter havde smerter i optil tre år efter operationen, og at smerterne i over halvdelen var af tilfældene var moderate til svære. Strålebehandling, aksildissektion og mastektomi var alle risikofaktorer for udvikling af smerter, ligesom de yngste patienter oftest havde vedvarende smerter[26]. Et andet dansk studie (N=132) har påvist en betydelig frekvens af skuldersmerter (31 %), ødem (26 %) og bevægeindskrænkning (9 %) optrædende mediant tre år efter kirurgi[27].

9.3.5 Psykosocial støtte og rådgivning

Et nyere dansk studie inkluderende 3343 patienter har rapporteret forekomsten af depressive symptomer 3-4 måneder efter kirurgi: 14 % af patienterne havde klinisk depression, og kun en tredjedel var i relevant behandling[28]. Med henblik på at øge rehabiliteringsprocessen forekommer psykosocial støtte og rådgivning således at være nødvendig umiddelbart efter den primære behandling, idet man bør diskutere emner som "frygt for recidiv", genetisk testning, graviditet, kontraception og menopause gener [29]. Endvidere bør patienten undervises i selvundersøgelse og instrueres i at henvende sig ved symptomer [29]. Det formodes desuden, at psykosocial støtte i den postoperative periode medfører, at patienten bedre kan magte at være behandlet for en kræftsygdom og have mistet et bryst/fået et deformeret bryst [30;31]. Undersøgelser tyder således på, at psyko-social intervention kan øge livskvaliteten [32]. Der foreligger et ældre randomiseret forsøg, der viser, at psyko-social intervention (psykoterapi) er forbundet med en forlænget overlevelse hos patienter med dissemineret cancer mammae [33;34] (evidens level 2b). Der er dog også arbejder, der ikke kan bekræfte dette[35;36].

Det kan ikke udelukkes, at postoperativ rutinekontrol i hospitals-regi (på en kræftafdeling) øger angst og frygt for recidiv, og at kontrollen måske bedst foregår hos den praktiserende læge[23;37-39] (evidens level 2b). Ydermere har Beaver et al. i et randomiseret studie på 374 patienter fundet at telefonisk follow-up foretaget af en veluddannet sygeplejerske er lige så godt som regulær klinisk kontrol hvad angår psykologisk morbiditet og tid til opdagelse af recidiv [40].

Sammen med en stigende bevidsthed om betydningen af at livsstilsændringer – herunder motion og væggtab - kan påvirke prognosen gunstigt, er det således evident at opsporing og behandling af depressive tilstande er væsentlige grunde til at brystkræftpatienter bør tilbydes formaliseret opfølgning.

9.3.6 Kvalitetssikring af den primære behandling

Forudsætningen for effektiv kvalitetssikring er, at der sker en klinisk opfølgning af patienterne, hvor behandlingseffekt, bivirkninger, sequelae m.v. nøje registreres. Kontrol kan således ikke blot have et egentligt videnskabeligt formål (f.eks. udvikling af mere effektiv eller skånsom behandling), men har også til formål at sikre kvaliteten både "over tid" (intra-institutionelt) og i hele landet (inter-institutionelt). Det er derfor vigtigt, at rutinekontrol ikke blot er en individuel sikring af, at patienten ikke har recidiv eller bivirkninger/sequelae, men at kontrollen er systematisk anlagt med henblik på at besvare de "endpoints", der er vigtige for at vurdere kvaliteten [23]. Det er alene ved systematisk data-indsamling og registrering, at morbiditet, mortalitet og livskvalitet ved forskellige behandlingsregimer kan vurderes (evidens level 2b).

9.4 Kontrolhyppighed

Hyppigheden af kontrol er en afvejning af effekt overfor omkostninger i form af ubehag, induktion af stress, pris m.v. [41-43]. Ved en konsensus-konference i 1995 [29] konkluderes det, at der bør udføres fire årlige kontroller de første to år efter operationen, og herefter to kontroller årligt de næste tre år, efterfulgt af et årligt kontrolbesøg (livslangt). European School of Oncology (ESO) anbefaler i sit referenceprogram [3] kontrol hver 3.-4. måned de første tre år, herefter kontrol hver 6. måned i to til tre år, efterfulgt af årlig kontrol. I de vejledende retningslinjer fra American Society of Clinical Oncology (ASCO) og National Comprehensive Cancer Network (NCCN) foreslås kontrol hver 3. til 6. måned i tre år, efterfulgt af kontrol hver 6. til 12. måned de næste to år, og herefter kontrol én gang årligt [44-47] (evidens level 5).

Der foreligger imidlertid ingen evidens for, at de mindre forskelle i rekommandationerne påvirker det kliniske forløb og mortaliteten. I et randomiseret studie finder man således ingen effekt af hyppig kontrol [48;49], og i et finsk studie påvistes ingen effekt af hyppigere eller mere intensiv kontrol (med parakliniske undersøgelser) [50]. Jacobs et al. undersøgte værdien af rutine kontrol i et computer simulationsstudie og fandt at standard opfølgingsprogrammer nok har en meget lille indflydelse på overlevelsen, hvorfor de konkluderede at det formentlig er unødvendigt at fortsætte formaliseret kontrol efter ophørt adjuverende behandling under forudsætning af at der let tilgængelig adgang til sundhedsvæsenet i tilfælde af symptomer [51]. Der ikke foreligger randomiserede studier, der har vurderet effekten af formaliseret kontrol i hospitalsregi *versus* ingen kontrol [23]. I en engelsk undersøgelse fra 2007 fandt man, at kun 9 % af klinikerne fulgte NICE-guidelines [52] med afslutning til egen læge efter 3 års follow-up. Årsager til forlænget opfølgning i hospitalsregi var bl.a. ung alder, dårlig prognose og endokrin behandling [53].

På det foreliggende må man konkludere, at ekspertgrupper (evidens level 5) anbefaler kontrol i hospitalsregi med varierende hyppighed og varighed (op til livslang) [3;29;45;54;55], selvom der foreligger en række studier, der viser, at postoperativ rutinekontrol i hospitalsregi ikke påvirker overlevelsen, morbiditeten eller livskvaliteten [23;49;56-59]. Patienter, der indgår i protokollerede undersøgelser og kvalitetssikrings-programmer med veldefinerede og monitorerede endpoints, bør følge et kontrolprogram, der kan besvare undersøgelsens/programmets formål [41]. Patienter, der ikke følges i videnskabelige forsøg eller kvalitetssikringsprogrammer kan derimod formentlig uden risiko følges udenfor specialafdelingen f.eks. hos egen læge [60]. Grunfeld et al. fandt således i et randomiseret forsøg (hospitalskontrol versus kontrol hos egen læge) omfattende 968 patienter med brystkræft, at der ikke var forskel mellem grupperne med hensyn til både livskvalitet og recidivrate [61].

DBCG anbefaler systematisk (hospitalsbaseret) opfølgning og kontrol af alle patienter, der indgår i kliniske forsøg, eller som følges i henhold til behandlingsforskrifter. Kontrollen, der omfatter anamnese og klinisk undersøgelse (lokalt, regionalt og kontralateralt), udføres to gange årligt de første fem år, og herefter årligt til i alt ti år efter operationen. Patienter, der kontrolleres udenfor DBCG regi (f.eks. patient > 75 år med receptornegativ tumor), kan følges hos egen læge, idet DBCG vejledende retningslinjer bør følges.

Patienter, der har fået foretaget lumpektomi, bør tilbydes postoperativ rutinekontrol, idet disse patienter i en række tilfælde kan kureres med "salvage" mastektomi i tilfælde af recidiv i residuale (ipsilaterale) bryst[9]. Anbefalingen, der er almindelig international enighed om (evidens level 5), hviler på 'common sense', idet der ikke i litteraturen er kontrollerede undersøgelser, der viser at tidlig diagnostik af lokalrecidiver i mamma - gennem et formaliseret opfølgningsprogram - forbedrer overlevelsen.

Patienter, der er mastektomerede, og som udvikler lokalt eller regionalt recidiv (uden samtidigt fjernrecidiv) behandles med kurativ intension (kirurgi så radikal som muligt suppleret med strålebehandling, hvis det ikke er givet tidligere). Det er uafklaret om et formaliseret opfølgningsprogram, der medfører tidlig opsporing af loko-regionale recidiver i denne situation kan forbedre overlevelsen. Retrospektive undersøgelser antyder dog at påvisning af recidiv / ny primærtumor i kontralaterale bryst [62] og aggressiv lokal radikal behandling af patienter med lokalt eller regionalt recidiv efter mastektomi kan hindre, at fjernmetastaser opstår [16;21] (evidens level 4).

9.5 Hvad bør kontrolleres?

9.5.1 Screening for loko-regionalt recidiv

Hvis der tilrettelægges protokolleret rutinekontrol bør denne foruden det protokollerede formål, imidlertid også - af videnskabelige hensyn - tilpasses internationale rekommandationer. Samtlige studier og konsensus-rapporter [3;29;45;55] er enige om at anbefale anamnese og objektiv undersøgelse af mammae/thoraxvæg samt af lymfeknuder regionalt og på halsen (evidens level 2b). Selvom der ikke foreligger undersøgelser, der viser at tidlig opsporing og behandling gennem et formaliseret opfølgningsprogram af recidiv i ipsilaterale mamma øger kurabiliteten (overlevelsen), er der dog 'almindelig' enighed (evidens level 5) om at anbefale mammografi én gang årligt[1;44;47;52;63]. Man kan ikke anbefale en bestemt varighed af kontrollen. Hyppigheden af lokoregionale recidiver, der er tilgængelige for kurativ behandling angives til ca. 1-1,5 % per år uden tendens til at aftage med tiden. Dette kunne tale for 'livslang' kontrol[64]. Van der Sangen et al. fandt imidlertid at 'sene recidiver' (> 5 år fra den primære operation) var forbundet med en bedre prognose sammenlignet med tidlige recidiver[65], hvilket kunne tale for at afgrænse kontrollen til en kortere årrække.

Sundquist et al. udførte en retrospektiv undersøgelse over perioden 1986-2003, omfattende mere end 7.000 patienter fra to sydsvenske amter over forekomsten af potentielt kurable (loko-regionale recidiver (LRR) og kontralateral brystkræft (CBC)) i relation til tiden efter den primære operation [66]. I alt 816 potentielt kurable recidiver blev registreret, hvoraf 121 udviklede fjernmetastaser indenfor tre måneder. Blandt de resterende opstod 71 % af LRR og af 58 % CBC indenfor 5 år efter den primære diagnose og henholdsvis 22 % og 31 % i det 5.-10. år postoperativt; 7 % af LRR og

11 % af CBC opstod efter det 10. år. Disse observationer taler for at formaliserede (rutine-) follow-up programmer bør have en varighed på mere end fem år (livslang?).

9.5.2 Screening for metastatisk sygdom (fjernrecidiv)

Flere undersøgelser har vurderet værdien af rutinemæssig brug af andre parakliniske undersøgelser i form af røntgenundersøgelse af thorax, knogleskintigrafi, ultralydsscanning af lever samt hæmatologisk og biokemisk status herunder tumormarkører (f.eks. CEA, CA 15.3). Ingen af disse arbejder kan påvise gavnlig effekt på overlevelsen af disse rutineundersøgelser [45;57;59;67]. Der er derfor ikke indikation for parakliniske undersøgelser hos asymptomatiske patienter uden kliniske tegn på recidiv (evidens level 1)[43;45;67-70]. Disse randomiserede forsøg er dog udført i starten af 1990'erne før tilgængeligheden af nyere biologiske / molekylær-genetiske markører og targeteret behandling, samt moderne billeddannende modaliteter samt CT og MR skannere. Ved sidste St.Gallen-revision blev det anbefalet at man vurderede problematikken på ny [71;72]. Der er ingen data på effekten af brug af nye billedmodaliteter som f.eks. PET-CT i opfølgningen af brystkræftpatienter.

Særlige forhold gælder for patienter med arvelig brystkræft medførende en høj risiko for en ny cancer. Der foreligger ikke data på effekt af kontrol af patienter med særlig høj risiko for recidiv som f.eks patienter med HER-2 positiv sygdom med øget risiko for CNS-aftektion[73].

9.5.3 Screening for ny primær tumor

9.5.3.1 Kontralaterale mamma (mammografi)

Rationalet for for rutinemæssig anvendelse af "follow-up mammografi" i den postoperative periode hviler på antagelsen af, at tidlig opsporing og behandling af nye primær tumorer i kontralaterale mamma øger muligheden for kurativ behandling og dermed overlevelsen [62]. Dette er dels begrundet i den gunstige effekt af populationsbaseret mammografiscreening [45] (evidens level 1) dels i resultaterne fra en meta-analyse omfattende mere end 2.000 patienter, der var kurativt behandlet for brystkræft, og som var uden tegn på dissemineret sygdom. Meta-analysen (hvor end-point også var isolerede loko-regionale recidiver, se ovenfor) støtter antagelsen om, at tidlig påvisning (og behandling) af tumorer i det kontralaterale bryst medfører en længere overlevelse (HR: 1,68 (CL:1,48-1,91)[17]. Der foreligger ikke prospektive data på effekten af mammografi i en follow-up – population, men det må antages, at den er af mindst samme størrelsesorden som for den populationsbaseret mammografi-screening. Statistiske overvejelser ('competing risks') gør, at det formentlig ikke vil være muligt nøjere at dokumentere effekten af "follow-up mammografi", med mindre der inkluderes meget store (globale) patient-materialer i en randomiseret undersøgelse. Anbefaling af mammografi bunder således mest i tradition, idet der ikke foreligger sikker dokumentation for, at "follow-up mammografi" nedsætter morbiditeten eller øger overlevelsen. Baseret på ovenstående betragtninger er det dog således, at ekspertvurderinger og konsensusrapporter anbefaler mammografi af kontralaterale mamma en gang årligt[1;29;44;47;52;63], hvilket dog hviler på et meget lavt evidensniveau (evidens level 5). Man kan derfor ikke anbefale en bestemt kontrolhyppighed, idet der ikke foreligger data der sandsynliggør at årlig kontrol-mammografi er mere 'effektiv' end mammografi med en lavere frekvens, f. eks. hver andet år (som svarer til frekvensen for den populationsbaserede mammografiscreening).

For lumpektomerede patienter gælder, at mammografi eventuelt suppleret med ultralyd af ipsilaterale bryst anbefales (se ovenfor). Formålet med denne opfølgning

er tidlig opsporing af lokalrecidiv med henblik på "salvage" mastektomi (jævnfør 2.0). Værdien af ultralydsscanning, mammografi og MR skanning ved undersøgelse af det strålebehandlede bryst er dog fortsat uafklaret [44;74;75].

9.5.3.2 Ny primær tumor i andre organer herunder gynækologisk cancer

Patienter der er behandlet for brystkræft har hyppigere forekomst af ny primær cancer i andre organer sammenlignet med en kontrolgruppe der ikke har brystkræft. Det er således velbeskrevet at cancer i genitalia interna og lungecancer[7] forekommer med øget frekvens, og at denne forøgede hyppighed i nogen grad kan tilskrives både genetiske forhold (c. ovarii, BRCA1/2) og den adjuverende behandling. Andersson et al. kobled DBCGs og Cancerregisterets databaser og bekræftede disse observationer. Specielt noteres det at postoperativ strålebehandling var forbundet med 33 % øget risiko for lungecancer, og at adjuverende behandling med tamoxifen er forbundet med en relativ risiko på 1,57 for udvikling af cancer corporis uteri [76]. Lukavetskyv et al. efterundersøgte mere end 4.000 patienter med brystkræft fra perioden 1998-2003, og bekræftede overhyppigheden af corpus cancer, ovariecancer og lungekræft, men fandt også en øget forekomst af cancer i cervix uteri, colon/rectum, ventrikel og hud [77].

Yngre patienter, der er behandlet for primær cancer mammae, har ca. seks gange øget risiko for ovarie cancer[6]. Ydermere har patienter, der får adjuverende tamoxifen, en øget risiko for endometriecancer [78-80]. Den øgede risiko for gynækologisk cancer hos patienter, der er behandlet for primær cancer mammae, har ført til at flere ekspertgrupper og konsensusrapporter (evidens level 5) anbefaler, at gynækologisk undersøgelse inkluderes i det formaliserede opfølgingsprogram [29;55]. Der foreligger imidlertid ingen kontrollerede undersøgelser, der dokumenterer, at formaliseret rutinekontrol i hospitalsregi, medfører tidligere diagnostik og forbedrede behandlingsresultater.

9.6 Hvor bør kontrollen foregå – og hvem skal udføre den?

Traditionelt er kontrollen foregået på de behandlende kirurgiske og onkologiske afdelinger. En øget ressource-bevidsthed har stillet spørgsmålstegn ved om en elektivt ambulant læge-kontrol af 15 - 25 minutters varighed hver 6. måned er den rigtige form for kontrol ihukommende kontrollens mange formål og opgaver [81;82] (recidivopsporing, psykosocial støtte, rehabilitering, mv., tabel 1) [81;83;84]. Samtidig kan spørgsmålet rejses om ikke en relativt kortvarig kontrol på specialafdeling ligefrem kan have negativ / skadelig indvirkning på patientens psykosociale velbefindende og mulighed for rehabilitering da kontrollen måske bare øger angsten for recidiv[60;85].

I pågående randomiserede studier vurderes det aktuelt om elementer som patientskole, psyko-edukation, 'patient-driven' follow-up ('on-demand'), telefon kontrol og sygeplejerske ledet opfølgning og kontrol kunne være vejen frem mod et mere tidssvarende og mindre ressourcetungt opfølgingsprogram der samtidig tilgodeser ønsket om at påvise loko-regionale recidiver tidligt med henblik på kurativ behandling og ønsket om psyko-social støtte og rehabilitering [64;84;86-88].

9.7 Konklusion

For mastektomerede patienter gælder, at der ikke er evidens for at rutinekontrol påvirker morbiditet, mortalitet eller livskvalitet. Principielt bør det derfor kun være patienter, der indgår i kliniske forsøg eller veldefinerede kvalitetssikringsstudier, der tilbydes formaliseret opfølgning (kontrol). Selvom det fortsat er uafklaret om tidlig

opsporing af lokale eller regionale recidiver gennem formaliseret opfølgingsprogram medfører en forbedret overlevelse, er der dog almindelig enighed om at disse patienter bør tilbydes klinisk kontrol med henblik på diagnostik af loko-regionalt recidiv suppleret med billeddiagnostik af det kontralaterale bryst.

For lumpektomerede patienter gælder, at tidlig opsporing af recidiv i ipsilaterale bryst antages at øge chancen for helbredelse. Disse patienter bør derfor tilbydes kontrol, bestående i anamnese, klinisk undersøgelse og billeddiagnostik.

Hos asymptomatiske patienter uden kliniske tegn på recidiv er der ikke indikation for at foretage yderligere undersøgelser. Patienterne bør tilbydes klinisk kontrol hvert halve år i fem år og herefter kontrol én gang årligt. Lavrisikopatienter kan afsluttes efter 3 år og overgå til screeningsmammografi. Den kliniske kontrol bør suppleres med billeddiagnostik hvert andet år, dog hyppigere hos < 50 årige og undergrupper med øget risiko. For patienter i protokollerede undersøgelser gennemføres kontrol iht. protokollen.

9.8 DBCG's protokoller og forskrifter

De retningslinjer for opfølgning og kontrol der specificeres i DBCGs protokoller og behandlingsforskrifter, har sædvanligvis til formål at skaffe viden om veldefinerede endpoints inden for behandlingssequelae, livskvalitet og behandlingseffekt (recidiv). Sammensætning, frekvens og varighed af den formaliserede rutinekontrol er tilrettet dels formålet med protokollen dels internationale rekommandationer [3;29;44-47;81] og erfaringer (evidens level 5) med hensyn til det mest optimale opfølgingsprogram.

Tabel 9.1. Formål med rutine follow-up efter primær behandling for cancer mammae

Forbedring af overlevelsen	Screening for ny primær tumor Opsporing af recidiv i ipsilaterale mamma Tidlig påvisning af recidiv
Evaluering af primær behandling	Kvalitetskontrol / -sikring Diagnostik og behandling af sequelae
Rehabilitering	Psykosocial støtte og rådgivning Motivation for livsstilsændringer (motion, vægttab mv.)

9.9 Litteratur

Reference List

1. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001768.
2. Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedrørende tilrettelæggelse af den fremtidige onkologiske virksomhed. *Kræft. Tilrettelæggelse af den onkologiske virksomhed. Sundhedstyrelsen* 1994; 1(1):1-96.

3. European School of Oncology (ESO). Breast Cancer - reference programme (START). www.oncweb.com/start/ [internet] 1999-1996:[8.0 Follow-up] Available from: URL:www.cancerworld.org/start/
4. Janjan NA, McNeese MD, Buzdar AU, Montague ED, Oswald MD. Management of locoregional breast cancer. *Cancer* 1986; 58:1552-1556.
5. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. 9. Follow-up after treatment for breast cancer. *Can Med Ass J* 1998; 158(3 (suppl)):S65-S70.
6. Olsen JH, Seersholm N, Boice JD, Jr., Kruger KS, Fraumeni JF, Jr. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer-- a population-based incidence study. *Br J Cancer* 1999; 79(3-4):673-679.
7. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503):2087-2106.
8. Ewertz M, Kempel MM, Dunning M, Jensen MB, Andersson M, Christiansen P et al. Breast conserving treatment in Denmark, 1989-1998. A nationwide population-based study of the Danish Breast Cancer Co-operative Group. *Acta Oncol* 2008; 47(4):682-690.
9. Fisher B, Anderson S, Fisher E, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338:327-331.
10. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Spitalier JM, Amalric R, Hunig R et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer* 1989; 63(8):1630-1635.
11. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy; frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63:1912-1917.
12. Kamby C, Sengeloev L. Survival and pattern of failure following loco-regional recurrence of breast cancer. *Clin Oncol* 1999; 11:156-163.
13. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14:2738-2746.
14. Kamby C, Sengeloev L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Research Treatment* 1997; 45:181-192.
15. Hellman S, Harris JR. Breast cancer: considerations in local and regional treatment. *Radiol* 1987; 164(3):593-598.
16. Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy. In: Harris JR, Lippman ME,

- Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the breast. 1 ed. Philadelphia - New York: Lippincott-Raven; 1996. p. 649-769.
17. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, de Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114(3):403-412.
 18. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: Results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *J Clin Oncol* 1994; 12:2071-2077.
 19. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, Thurlimann B, Goldhirsch A, Brunner KW et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003; 14(8):1215-1221.
 20. Dahlstrøm KK, Andersson AP, Andersen M, Krag C. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. *Cancer* 1993; 72:774-777.
 21. Kennedy MJ, Abeloff MD. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer* 1993; 71:2395-2409.
 22. Miyauchi K, Koyama H, Noguchi S, Inaji H, Yamamoto H, Kodama K et al. Surgical treatment for chest wall recurrence of breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A(6-7):1059-1062.
 23. Brada M. Is there a need to follow-up cancer patients? *Eur J Cancer* 1995; 31A(5):655-657.
 24. Kamby C. Rutinekontrol af patienter med cancer mammae. Henvisningsmønsterets betydning for overlevelsen efter recidiv. *Ugeskr Læger* 1991; 153(30):2119-2122.
 25. Wertheimer MD. Against minimalism in breast cancer follow-up. *JAMA* 1991; 265(3):296-397.
 26. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009; 302(18):1985-1992.
 27. Lauridsen MC, Overgaard M, Overgaard J, Hessov IB, Christiansen P. Shoulder disability and late symptoms following surgery for early breast cancer. *Acta Oncol* 2008; 47(4):569-575.
 28. Christensen S, Zachariae R, Jensen AB, Vaeth M, Moller S, Ravnsbaek J et al. Prevalence and risk of depressive symptoms 3-4 months post-surgery in a nationwide cohort study of Danish women treated for early stage breast-cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113(2):339-355.
 29. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 1998; 158 Suppl 3:S1-S2.

30. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. *Br Med J* 1996; 313:665-669.
31. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichsellbaum RR, Helman S. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14:3105-3111.
32. Maunsell E, Brisson J, Desch enes L, Frausure-Smith N. Randomized trial of a psychologic distress screening program after breast cancer: effects on quality of life. *J Clin Oncol* 1996; 14:2747-2755.
33. Kogon MM, Biswas A, Pearl D, Carlson RW, Spiegel D. Effects of medical and psychotherapeutic treatment on the survival of women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80(2):225-230.
34. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 14(2 (8668)):888-891.
35. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, Koopmans J, Vincent L, Guther H et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(24):1719-1726.
36. Edwards AG, Hulbert-Williams N, Neal RD. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004253.
37. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial [see comments]. *Br Med J* 1996; 313(7058):665-669.
38. Holli K, Hakama M. Effectiveness of routine and spontaneous follow-up visits for breast cancer. *Eur J Cancer* 1989; 25(2):251-254.
39. Morris S, Corder AP, Taylor I. What are the benefits of routine breast cancer follow-up? *Postgrad Med J* 1992; 68:904-907.
40. Beaver K, Tysver-Robinson D, Campbell M, Twomey M, Williamson S, Hindley A et al. Comparing hospital and telephone follow-up after treatment for breast cancer: randomised equivalence trial. *Br Med J* 2009; 338:a3147.
41. Dewar J. Follow up in breast cancer. A suitable case for reappraisal. *Br Med J* 1995; 310:685-686.
42. Loprinzi CL. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:881-883.
43. Tomiak E, Piccart M. Routine follow-up of patients after primary therapy for early breast cancer: changing concepts and challenges for the future. *Ann Oncol* 1993; 4:199-204.
44. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer

- follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24(31):5091-5097.
45. ASCO Special Article. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997; 15(5 (May)):2149-2156.
 46. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-up and Management Guideline in the Adjuvant Setting. www.asco.org [2009 Available from:
URL:<http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Quality+Care/Practice+Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/Breast+Cancer/American+Society+of+Clinical+Oncology+2006+Update+of+the+Breast+Cancer+Follow-up+and+Management+Guideline+in+the+Adjuvant+Setting>
 47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical guidelines [2009 Available from:
URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
 48. Gulliford 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(7075):174-177.
 49. Schapira DV, Urban N. A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA* 1991; 265(3):380-382.
 50. Kokko R, Hakama M, Holli K. Follow-up cost of breast cancer patients with localized disease after primary treatment: a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93(3):255-260.
 51. Jacobs HJ, van Dijck JA, de Kleijn EM, Kiemeny LA, Verbeek AL. Routine follow-up examinations in breast cancer patients have minimal impact on life expectancy: a simulation study. *Ann Oncol* 2001; 12(8):1107-1113.
 52. NICE-guideline. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG80FullGuideline.pdf> [2009 Available from:
URL:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG80FullGuideline.pdf>
 53. Donnelly P, Hiller L, Bathers S, Bowden S, Coleman R. Questioning specialists' attitudes to breast cancer follow-up in primary care. *Ann Oncol* 2007; 18(9):1467-1476.
 54. Recommended breast cancer surveillance guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15(5):2149-2156.
 55. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, III et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):1080-1082.
 56. Roselli del Turco M, Palli D, Cariddi A. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(9):1996-1997.

57. Roselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *JAMA* 1994; 271:1593-1597.
58. Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli DT, Distante V et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up [letter; comment]. *JAMA* 1999; 281(17):1586.
59. 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(20):1587-1592.
60. Khatcheressian JL, Smith TJ. 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(6):835-837.
61. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, Mirsky D 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(6):848-855.
62. Ciatto S, Miccinesi G, Zappa M. Prognostic impact of the early detection of metachronous contralateral breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40(10):1496-1501.
63. Kramer R, Osborne CK. Evaluation of patients after primary therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the breast*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1055-1065.
64. Montgomery DA, Krupa K, Jack WJ, Kerr GR, Kunkler IH, Thomas J et al. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. *Br J Cancer* 2007; 96(12):1802-1807.
65. van der Sangen MJ, van de Poll-Franse LV, Roumen RM, Rutten HJ, Coebergh JW, Vreugdenhil G et al. The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(1):34-38.
66. Sundquist M, Arnesson LG, Brudin L, Fohlin H, Tejler G. When do locoregional recurrences occur and how common is contralateral breast cancer. *The Breast* 2009; 18(suppl 1):S76-abstr 0230.
67. Thomsen HS, Andersen JA, Andersen KW, Axelsson CK, Blichert-Toft M, Dombrowsky P et al. Rationaliseringsgevinster inden for billeddiagnostik ved systematisk opfølgingsprogrammer i DBCG's regi. 1. *Ugeskr Læger* 1991; 153(33):2270-2272.
68. Ciatto S. Breast cancer follow-up: are diagnostic investigations for early detection of distant metastases justified? *Oncol Pract* 1996; 3:15-16.
69. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology [see comments]. *J Clin Oncol* 1996; 14(10):2843-2877.

70. Rutgers EJT, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment og primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76(February):187-190.
71. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn H-J. Thresholds for Therapies: Highlights of the St.Gallen International. Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. 2009. 2009.
Ref Type: Unpublished Work
72. Smith IE. The follow-up of women at high risk for breast cancer relapse. *The Breast* 18S1, S9. 1-3-2009.
Ref Type: Abstract
73. Hayes DF. Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2505-2513.
74. Hassell PR, Olivotto IA, Mueller HA, Kingston GW, Basco VE. Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiol* 1990; 176(3):731-735.
75. Kraemer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer Res* 1999; 18(3C):2159-2161.
76. Andersson M, Jensen MB, Engholm G, Henrik SH. Risk of second primary cancer among patients with early operable breast cancer registered or randomised in Danish Breast Cancer cooperative Group (DBCG) protocols of the 77, 82 and 89 programmes during 1977-2001. *Acta Oncol* 2008; 47(4):755-764.
77. Lukavetsky N. Multiple primary neoplasms on breast cancer survivors. *The Breast* 2009; 18(suppl 1):S76-abstract 0230.
78. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(14):1013-1017.
79. Fisher B, Costantino 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 [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(7):527-537.
80. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1(8630):117-120.
81. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005; 172(10):1319-1320.
82. Khatcheressian J, Smith TJ. Symptom-oriented follow-up of early breast cancer - as good as conventional control and sparing resources. *Onkologie* 2007; 30(8-9):410-412.

83. Kimman ML, Voogd AC, Dirksen CD, Falger P, Hupperets P, Keymeulen K et al. Follow-up after curative treatment for breast cancer: why do we still adhere to frequent outpatient clinic visits? *Eur J Cancer* 2007; 43(4):647-653.
84. Kimman ML, Voogd AC, Dirksen CD, Falger P, Hupperets P, Keymeulen K et al. Improving the quality and efficiency of follow-up after curative treatment for breast cancer--rationale and study design of the MaCare trial. *BMC Cancer* 2007; 7:1.
85. Allen A. The meaning of the breast cancer follow-up experience for the women who attend. *Eur J Oncol Nurs* 2002; 6(3):155-161.
86. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Alternative methods of follow up in breast cancer: a systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2007; 96(11):1625-1632.
87. Montgomery DA, Krupa K, Wilson C, Cooke TG. Patients' expectations for follow-up in breast cancer--a preliminary, questionnaire-based study. *Breast* 2008; 17(4):347-352.
88. Snyder CF, Frick KD, Kantsiper ME, Peairs KS, Herbert RJ, Blackford AL et al. Prevention, screening, and surveillance care for breast cancer survivors compared with controls: changes from 1998 to 2002. *J Clin Oncol* 2009; 27(7):1054-1061.