

Aneta L. Zygulska¹, Andrzej Sokołowski²

¹Zakład Chemioterapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

²Zakład Statystyki, Katedra Statystyki, Uniwersytet Ekonomiczny w Krakowie

Zastosowanie modelu Markowa do oszacowania rokowania po radykalnym leczeniu operacyjnym raka piersi*

Use of Markov's model for prognosis evaluation after radical surgical treatment of breast cancer

Adres do korespondencji:

dr med. Aneta Zygulska
Zakład Chemioterapii Szpitala
Uniwersyteckiego
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
Tel.: (+ 48 12) 424 89 14
Faks: (+ 48 12) 424 89 10
e-mail: zygulska@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Nie można wykluczyć, iż po leczeniu radykalnym u chorej na raka piersi nie pojawią się nawroty miejscowe i/lub przerzuty. Z tego powodu przeprowadzanie regularnych badań kontrolnych po zakończeniu leczenia radykalnego wydaje się skuteczną formą wykrycia wznowy choroby na wczesnym, wyleczalnym etapie. W niniejszym opracowaniu przedstawiono zastosowanie modelu Markowa do obliczenia prawdopodobieństwa pojawienia się wznowy lokoregionalnej, przerzutu i przeżycia w trakcie 5-letniego okresu obserwacji. Na jego podstawie wykazano, że regularność badań kontrolnych po operacji z powodu raka piersi nie zmniejsza ryzyka wystąpienia niepowodzenia, ani nie przyczynia się do wydłużenia życia. Z kolei wykrywanie niepowodzenia w czasie badań kontrolnych chorych po operacji raka piersi nie zwiększa szansy na jego wyleczenie. Dlatego też standardowe badanie kontrolne chorych bezobjawowych po radykalnym leczeniu raka piersi można ograniczyć do wywiadu i badania przedmiotowego.

Słowa kluczowe: rak piersi, model Markowa, badania kontrolne

ABSTRACT

Radical treatment of breast cancer does not protect patients from local recurrence and/or metastasis. For this reason regular follow-up after completed radical treatment seems to be an effective form of recurrence detection at the early, curable phase. This analysis shows use of Markov model for probability calculation with respect to incidence of local recurrence and metastasis and survival during 5-year follow-up. Based on Markov's model it was shown that regularity of follow-up after operation due to breast cancer does not decrease the risk of failure occurrence neither does it contribute to patient's life prolongation. Furthermore, detection of failure — during follow-up after operation due to breast cancer — does not increase the chance of its cure. Therefore standard follow-up of asymptomatic patients after radical treatment of breast cancer can be reduced to history and physical examination.

Key words: breast cancer, Markov's model, follow-up examination

Onkol. Prak. Klin. 2008; 5: 192–197

Wstęp

W Polsce rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Rocznie odnotowuje się około 12 000 nowych zachorowań, co stanowi 13% ogółu zapadalności na nowotwory wśród kobiet [1]. Zabieg operacyjny jest zasadniczym postępowaniem u chorych na raka piersi. Po leczeniu radykalnym wykonuje się okresowe badania kontrolne. Wyróżnia się kilka podstawowych celów ich przeprowadzania:

- wykrycie możliwej do wyleczenia wznowy, co dotyczy lokoregionalnego nawrotu i raka drugiej piersi;
- wcześniejsze wykrycie wtórnych nowotworów;
- leczenie ewentualnych powikłań po terapii radykalnej;
- rehabilitacja;
- poradnictwo psychologiczne i socjologiczne;
- ocena późnych wyników leczenia [2].

Obowiązujące w Polsce standardowe postępowanie mające na celu realizację powyższych zadań obejmuje:

- badania przedmiotowe, przeprowadzane w ciągu pierwszych 2 lat od leczenia radykalnego co 3 miesiące, 2–5 lat co 6 miesięcy, powyżej 5 lat co 12 miesięcy;
- mammografię;
- badania ginekologiczne i cytologiczne przeprowadzane raz w roku [1].

Inne badania (w tym badanie radiologiczne klatki piersiowej, badania obrazowe jamy brzusznej, scyntygrafia kości, badania biochemiczne itp.) wykonuje się w zależności od indywidualnych wskazań [1]. Pomimo tego zakres badań kontrolnych po leczeniu pierwotnie operacyjnego raka piersi nadal pozostaje przedmiotem kontrowersji. W niniejszej pracy dokonano oceny celowości wykonywania badań kontrolnych u kobiet po operacji z powodu raka piersi.

Materiał i metody

W pracy poddano analizie 360 przypadków z całkowitej liczby 1653 chorych na raka piersi zgłaszających się w latach 1975–1994 do Przychodni Oddziału Klinicznego Kliniki Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Średnia wieku w badanej grupie wynosiła 50 lat. Charakterystykę kliniczną wyżej wymienionej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Kryteria włączenia do retrospektywnego badania były następujące:

- zweryfikowany histopatologicznie naciekający rak piersi;
- jednostronny rak piersi;
- wielkość guza nowotworowego w klasyfikacji według TNM: T1–T3;
- radykalne leczenie chirurgiczne (w znaczeniu makro- i mikroskopowym);

- brak drugiego nowotworu (liczony do momentu wykonania radykalnej mastektomii);
- pierwsza kontrola przeprowadzona maksymalnie trzy miesiące od zabiegu operacyjnego;
- 5-letni okres obserwacji;
- wiek do 70 lat.

Z badania wyłączono chorych:

- bez określonej klasyfikacji według TNM;
- z przerzutami odległymi (cecha M1);
- w ciąży;
- mężczyzn po radykalnych mastektomiach (ze względu na brak reprezentatywności grupy);
- osoby, którym zlecono chemioterapię w rejonie Wojewódzkiej Przychodni Onkologicznej lub objęte badaniami kontrolnymi prowadzonymi przez tę placówkę.

Pacjentki zakwalifikowane do analizy zgłaszały się do okresowych badań kontrolnych po zabiegu operacyjnym średnio raz w miesiącu przez pierwsze pół roku, co 3 miesiące przez kolejne 1,5 roku, a następnie co 6 miesięcy przez 3 lata. Częstotliwość badań nie była zgodna z obecnie obowiązującymi wytycznymi i wynikała między innymi z konieczności leczenia powikłań (głównie odczynu popromiennego). Zakres tych wizyt obejmował wywiad i badanie przedmiotowe. Ponadto przeprowadzano badania radiologiczne klatki piersiowej, ginekologiczne, biochemiczne oraz mammografię i USG jamy brzusznej zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. Dodatkową diagnostykę wykonywano w przypadku wystąpienia objawów ustalanych na podstawie wywiadu lub w trakcie badania przedmiotowego (np. kaszel utrzymujący się przez kilka tygodni, samoistne bóle kostne, zniesienie szmeru oddechowego, tkliwość uciskowa i opukowa kośćca itp.).

Model Markowa jest stochastycznym modelem matematycznym wykorzystywanym w ocenie chorób przewlekłych [3–5]. Zgodnie z założeniem modelu każdy pacjent przebywa w jednym ze zdefiniowanych stanów, które są istotne dla klinicznego przebiegu choroby, modyfikowanego przez zastosowane leczenie [3, 4]. Stan obiektu rozważa się jako zmienną jakościową („stan chorej”) posiadającą różne warianty (zdrowa, przerzut, wznowa, wznowa + przerzut, śmierć z powodu choroby zasadniczej, śmierć z innej przyczyny). Przejścia między kolejnymi stanami odbywają się z charakterystycznym dla epidemiologii danej jednostki chorobowej prawdopodobieństwem przedstawionym w tak zwanej macierzy przejścia [4, 5]. Jeżeli jest ona taka sama dla każdej pary sąsiadujących jednostek czasu, stanowi jednorodny proces (łańcuch) Markowa [3, 5].

Schemat modelu Markowa przedstawiono na rycinie 1. W niniejszej pracy oszacowano kolejne macierze przejścia. Następnie zbadano stałość w czasie wszyst-

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna 360 chorych

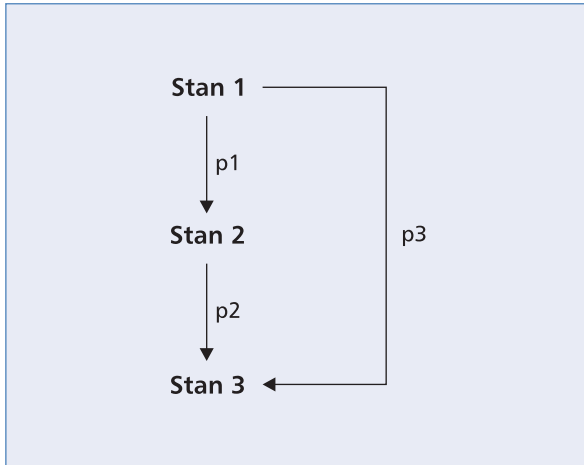
Table 1. Clinical characteristics of 360 patients

Kryterium	Liczba chorych (n = 360)
Wiek (przedział: 32–70 lat)	
32–40 lat	70 (19,4%)
41–50 lat	127 (35,3%)
51–60 lat	104 (28,9%)
61–70lat	59 (16,4%)
pTNM	
I	18 (5,0%)
II	227 (63,1%)
III	115 (31,9%)
Typ histologiczny nowotworu	
Rak przewodowy naciekający	200 (55,5%)
Rak zrazikowy naciekający	18 (5,0%)
Rak gruczołowy (bez szczegółowego rozróżnienia)	114 (31,7%)
Inne rodzaje	28 (7,8%)
Stan receptorów hormonalnych	
Dodatni	47 (13,1%)
Ujemny	5 (1,4%)
Nieznany	308 (85,5%)
Stopień złośliwości histologicznej	
I stopień	12 (3,3%)
II stopień	123 (34,2%)
III stopień	75 (20,8%)
nieznany	150 (41,7%)
Rodzaj zabiegu operacyjnego	
Sposobem Pateya	296 (82,2%)
Sposobem Halsteda	40 (11,1%)
Nie podano	24 (6,7%)
Leczenie uzupełniające	
Bez leczenia uzupełniającego	87 (24,2%)
Radioterapia	89 (24,7%)
Chemioterapia	50 (13,9%)
Hormonoterapia	21 (5,8%)
Chemioterapia + hormonoterapia	56 (15,6%)
Chemioterapia + radioterapia	26 (7,2%)
Radioterapia + hormonoterapia	13 (3,6%)
Chemioterapia + radioterapia + hormonoterapia	18 (5%)
Regularność badań kontrolnych	
Tak	68 (18,9%)
Nie	292 (81,1%)

pTNM — stopień klasyfikacji według TNM (*Tumor Nodus Metastases*)

kich jednoimiennych elementów tych macierzy. W tym celu dopasowywano trend liniowy i badano statystyczną istotność współczynnika trendu. Trend uzna-

wano za istotny statystycznie, jeżeli wartość p dla współczynnika trendu była mniejsza od 0,05. Jeżeli trend był nieistotny, wyliczano średnie prawdopodo-



Rycina 1. Model Markowa ilustrujący przebieg choroby przewlekłej — schemat. Stan 1 — bezobjawowy; Stan 2 — występowanie objawów; Stan 3 — zgon; p1, p2, p3 — prawdopodobieństwo przejść między określonymi stanami

Figure 1. The diagram of Markov's model illustrating duration of chronic disease. State 1 — non symptomatic; State 2 — symptomatic; State 3 — death; p1, p2, p3 — probability of movements between states

bieństwo. Korygowano je tak, aby w wierszach powstały tak zwane rozkłady warunkowe, czyli tak, aby suma prawdopodobieństw w każdym wierszu wynosiła 1.

Wyniki

Wyniki retrospektywnej analizy opracowano na podstawie 5-letniej obserwacji prowadzonej od momentu wykonania zabiegu operacyjnego. Obliczono macierze przejścia dla półrocznych okresów obserwacji, oszacowano trendy i zbadano ich istotność. Wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Opisano w niej funkcje trendu (jeżeli trend był istotny statystycznie, w nawiasie podano wartość p dla współczynnika kierunkowego trendu) lub średnie prawdopodobieństwa przejścia obliczone dla pól, w których nie było istotnego trendu.

Z informacji zawartych w tabeli 1 wynika, że prawdopodobieństwo pozostania w stanie zdrowia w ciągu okresu półrocznego nie zmieniało się i wynosiło średnio 0,94. Z kolei prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutu lub wznowy u osoby chorej malały w czasie. W przypadku przerzutu szansa wyleczenia jest niewielka (w pierwszym półroczu tylko 0,15) i jeszcze maleje w czasie. W sytuacji stwierdzenia wznowy lokoregionalnej ta szansa jest o wiele większa i wynosi 0,48 w okresie półrocznym. Prawdopodobieństwo zgonu jest największe, jeżeli występują łącznie wznowa i przerzut (0,57). Takie pacjentki praktycznie nie powracają do stanu zdrowia

Spośród 360 chorych włączonych do badania u 222 osób nie stwierdzono objawów wznowy w trakcie 5-letniej obserwacji. Z kolei u 138 pacjentek zdiagnozowano wznowę lokoregionalną, i/lub przerzut odległy i tę grupę objęto dalszą analizą. Następnie rozpatrywano liczone od momentu wykrycia niepowodzenia 5-letnie przeżycie pacjentek, co stanowiło miarę wyleczalności. W zależności od lokalizacji (miejscowe, regionalne, odległe) wynosiła ona odpowiednio: 81,8%, 76,5%, 25,4%. Wśród chorych było 25 (18,1%) osób z wyleczonym nawrotem raka piersi i 113 (86,9%) z niewyleczonym.

W przypadku niewyleczonej wznowy aż 90,2% (102/113) stanowiły przerzuty odległe, w przypadku wyleczonej było to 32% (8/25). Przerzuty do kości stwierdzono u 6 pacjentek, u 1 zaś — przerzuty do drugiej piersi, a u kolejnej — do płuc. Podczas badań kontrolnych wykryto 88 nawrotów, zaś kolejne 50 stwierdzono poza terminem wyznaczonym przez lekarza prowadzącego. Przypadki wyleczone stanowiły 18,2% 88-osobowej grupy badanych, a przypadki niewyleczone

Tabela 2. Dynamiczna macierz przejścia dla okresów półrocznych. Źródło: obliczenia własne

Table 2. Dynamic transition matrix for half-year periods

	Z	P	W	PW	DB	D
Z	0,9381	0,0549–0,0042t (0,0169)	0,0252–0,0027t (0,0165)	0,0004	0,0177	0,0004
P	0,1546–0,0187t (0,0291)	0,3122–0,0655t	0,0000	0,0000	0,5392–0,0474t	0,0000
W	0,4760	0,1991	0,1332	0,1640	0,0277	0,0000
PW	0,0000	0,1667	0,0000	0,2667	0,5667	0,0000

Z — zdrowa (pacjentka bez objawów); P — wystąpienie przerzutu; W — wystąpienie wznowy lokoregionalnej; PW — jednoczesne (w tym samym półroczu) wystąpienie wznowy lokoregionalnej i przerzutu; DB — zgon z powodu raka piersi; D — zgon z innego powodu niż rak piersi

— 81,8%. Wśród pozostałych 50 osób odsetek wyleczeń kształtował się podobnie i wynosił odpowiednio: 18% i 82%.

Dyskusja

Model Markowa można stosować w ocenie choroby przewlekłej, w sytuacji gdy fazy danego schorzenia trwają lub pojawiają się cyklicznie [1]. Każdy pacjent przebywa w jednej z faz choroby, czyli stanów (bez objawów, wystąpienie wznowy lokoregionalnej, wystąpienie przerzutu odległego, itd.). Prawdopodobieństwo przejścia między stanami (fazami choroby) może być stałe lub zmieniać się w czasie [5]. Ograniczeniem modelu Markowa jest fakt, iż prawdopodobieństwo przejść nie powinno zależeć od tego, jak i kiedy nastąpiło przejście oraz od tego, jak długo pacjent przebywał w danym stanie [3, 6]. Model Markowa umożliwia obliczenie oczekiwanej długości życia i oczekiwanej długości życia korygowanej o jego jakość. Można się nim także posługiwać przy szacowaniu kosztów leczenia [3, 5, 7–13]. Ocenę w modelu Markowa można przeprowadzić za pomocą symulacji kohortowej lub symulacji *Monte Carlo* [3, 7, 14]. W przedstawionym opracowaniu zastosowano symulację *Monte Carlo* polegającą na losowym wyborze pacjentek z analizowanej kohorty i przeprowadzeniu ich indywidualnie przez poszczególne stany choroby [3, 7]. Analizie poddano 5-letni okres obserwacji po leczeniu radykalnym ze względu na powszechnie stosowane kryterium oceny wpływu leczenia na 5-letnie przeżycie. Planuje się zaktualizowanie danych na podstawie 10-letniego okresu obserwacji. Na podstawie uzyskanej w pracy macierzy przejścia można wnioskować, że w przypadku zdrowej pacjentki po upływie 2-letniej obserwacji (liczonej od momentu wykonanej mastektomii) istnieje duże i stabilne prawdopodobieństwo zachowania zdrowia w ciągu półroczu w badanym 5-letnim okresie. Wynosi ono 0,9381. Z kolei w sytuacji wystąpienia wznowy lokoregionalnej, przerzutu odległego lub jednoczesnego wystąpienia obydwóch tych stanów prawdopodobieństwo przejścia do stanu zdrowia jest niskie i wynosi odpowiednio: 0,4760; 0,1546; 0,0000.

Najbardziej istotnymi elementami badania kontrolnego, sugerującymi jako pierwsze podejrzenie nawrotu, okazały się:

- wywiad;
- badanie przedmiotowe;
- zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej (w nieznacznym stopniu).

Tylko w jednym przypadku badanie mammograficzne potwierdziło rozpoznanie raka drugiej piersi postawione wyjściowo na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego. Na tej podstawie z dużym prawdopodo-

bieństwem można stwierdzić, że standardowe badanie kontrolne chorych bez objawów po leczeniu operacyjnym raka piersi można ograniczyć do wywiadu i badania przedmiotowego.

Nadal brakuje zgodności co do częstości i czasu trwania badań kontrolnych po radykalnym leczeniu z powodu raka piersi [15, 16]. Na podstawie wieloośrodkowych badań klinicznych z losowym doбором chorych wykazano, że regularne wykonywanie badania radiologicznego klatki piersiowej, scyntygrafii kości oraz badania biochemicznego umożliwia wczesne wykrycie przerzutu, ale nie poprawia wskaźnika przeżyć całkowitych [17, 18]. W aktualnych wytycznych *European Society for Medical Oncology* (ESMO) i *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) zaleca, by w ramach badań kontrolnych przeprowadzano wywiad i badanie przedmiotowe (co 3–6 miesięcy przez pierwsze 3 lata, następnie co 6–12 miesięcy w 4. i 5. roku, następnie raz na rok) oraz mammografię (co 1–2 lata) w celu wykrycia wznowy [19–21]. W aktualnych wytycznych National Institute for Clinical Excellence (NICE) rekomenduje przeprowadzanie badań kontrolnych tylko przez 2–3 lata po leczeniu z powodu raka piersi [22]. Coraz częściej podejmuje się kwestię dowodu na to, że wczesne wykrycie przerzutów odległych lub regularne badania kontrolne powyżej 3 roku od zdiagnozowania raka piersi zwiększa wskaźnik przeżycia [23, 24]. Poza tym około 30–40% potencjalnie wyleczalnych nawrotów wykrywają same pacjentki [23]. Aspekt ekonomiczny przeprowadzania badań kontrolnych po radykalnym leczeniu raka piersi jest dość ważny. Wykonywanie licznych dodatkowych badań przyczynia się jedynie do zwiększania kosztów, a nie poprawia przeżyć u chorych z przerzutami niedającymi objawów [2]. W związku z tym pojawia się tendencja do ograniczania zakresu i częstości badań kontrolnych [2, 23].

Wydaje się oczywiste, że lekarz onkolog przeprowadza badania kontrolne po leczeniu radykalnym raka piersi. Taka sytuacja ma miejsce w polskim modelu ochrony zdrowia. Istnieją jednak doniesienia z innych krajów, gdzie tego typu badania kontrolne przeprowadza lekarz rodzinny lub wykwalifikowana pielęgniarka [24]. Warto byłoby rozważyć taką strategię postępowania szczególnie w sytuacji niedoboru specjalistów onkologów.

Większość klinicystów wierzy, że badania kontrolne służą wykryciu wznowy, ale tylko nieliczni dostrzegają możliwość psychologicznego wsparcia lub pogorszenia jakości życia pacjentki w trakcie kontroli po zakończonym leczeniu z powodu raka piersi [22]. Dlatego zachodzi konieczność przeprowadzania badań oceniających aspekt psychologiczny i jakość życia, a także — oszacowania zależności: koszt—skuteczność w związku z rosnącą liczbą długo żyjących pacjentów chorych na raka piersi [15, 23, 24].

Wnioski

1. Regularność zgłaszania się chorych na badania kontrolne po operacji z powodu raka piersi nie zmniejsza ryzyka wystąpienia niepowodzenia.
2. Wykrywanie niepowodzenia w czasie badań kontrolnych chorych po operacji raka piersi nie zwiększa szans ich wyleczenia.
3. Najważniejszym elementem wykrycia niepowodzenia mającego szansę wyleczenia jest wywiad i badanie przedmiotowe.
4. Regularność zgłaszania się do badań kontrolnych nie przyczynia się do wydłużenia życia.
5. Najprawdopodobniej standardowe badanie kontrolne chorych, u których nie występują objawy po leczeniu operacyjnym raka piersi, można ograniczyć do wywiadu i badania przedmiotowego.

***Oryginalna praca badawcza z wnioskami, które mogą znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej.**

Piśmiennictwo

1. Jassem J., Bobek-Bilewicz B., Krzakowski M. i wsp. W: Jassem J. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych 2007; 1: 179–222.
2. Dziaduszek R., Jassem J. Aspekty ekonomiczne badań kontrolnych po leczeniu pierwotnie operacyjnego raka sutka. *Nowotwory* 1998; 48: 311–319.
3. Czech M., Pachocki R. Farmakoeconomika dla lekarzy. Zastosowanie modeli w farmakoeconomice — wiadomości podstawowe. *Medycyna po Dyplomie* 2003; 2: 33–42.
4. Leviton A., Schulman J., Kammerman L., Porter D., Slack W., Graham J.R. A probability model of headache recurrence. *J. Chron. Dis.* 1980; 33: 407–412.
5. Myers L.E., Paulson D.F., Berry W.R., Cox E.B., Laszlo J., Stanley W. A time-dependent statistical model which relates current clinical status to prognosis: application to advanced prostatic cancer. *J. Chron. Dis.* 1980; 33: 491–499.
6. Gunnes N., Borgan O., Aalen O.O. Estimating stage occupation probabilities in non-Markov models. *Lifetime Data Anal.* 2007; 2: 211–240.
7. Beck J.R., Pauker S.G. The Markov process in medical prognosis. *Med. Decis. Making* 1983; 4: 419–458.
8. Carter K.J., Ritchey N.P., Castro F., Caccamo L.P., Kessler E., Erickson B.A. Analysis of three decision-making methods. A breast cancer patient as a model. *Med. Decis. Making* 1999; 1: 49–57.
9. Cole B.F., Bonetti M., Zaslavsky A.M., Gelber R.D. A multistate Markov chain model for longitudinal, categorical quality-of-life data subject to non-ignorable missingness. *Stat. Med.* 2005; 15: 2317–2334.
10. Llorca J., Delgado-Rodriguez M. Competing risk analysis using Markov chains: impact of cerebrovascular and ischaemic heart disease in cancer mortality. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30: 99–101.
11. Punglia R.S., Kuntz K.M., Winer E.P., Weeks J.C., Burstein H.J. The impact of tumor progesterone receptor status on optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a decision analysis. *Cancer* 2006; 12: 2576–2582.
12. Sher D.J., Wittenberg E., Taghian A.G., Bellon J.R., Punglia R.S. Partial breast irradiation versus whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a decision-analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 2: 469–476.
13. Schulman K.A., Lynn L.A., Glick H.A., Eisenberg J.M. Cost effectiveness of low-dose zidovudine therapy for asymptomatic patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Int. Med.* 1991; 9: 789–802.
14. Chen G., Parsa V. Loudness pattern-based speech quality evaluation using Bayesian modeling and Markov chain Monte Carlo methods. *J. Acoust. Soc. Am.* 2007; 2: EL77–83.
15. Jacobs H.J.M., van Dijk J.A.A.M., de Kleijn E.M.H.A., Kiemeny L.A.L.M., Verbeek A.L.M. Routine follow-up examinations in breast cancer patients have minimal impact on life expectancy. A simulation study. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1107–1113.
16. Montgomery D.A., Krupa K., Cooke T.G. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br. J. Cancer* 2007; 12: 1632–641.
17. 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: 1587–1592.
18. Rosselli 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. *JAMA* 1994; 271: 1593–1597.
19. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2007; Supl 2: ii5–ii8.
20. Khatcheressian J., Swainey C. Breast cancer follow-up in the adjuvant setting. *Curr. Oncol. Rep.* 2008; 1: 38–46.
21. Montgomery D.A., Krupa K., Wilson C., Cooke T.G. Patients' expectations for follow-up in breast cancer. A preliminary, questionnaire-based study. *Breast* 2008 (w druku).
22. Tolaney S.M., Winer E.P. Follow-up care of patients with breast cancer. *Breast* 2007; Supl 2: S45–S50.
23. Sheppard C. Breast cancer follow-up: literature review and discussion. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2007; 4: 340–347.