

Seguimiento en el paciente oncológico

Surveillance of Cancer Patient

R. Fernández, R. Barceló, J.M. Mañé, G. López de Argumedo

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo.

Introducción

Se define seguimiento como todo el conjunto de visitas programadas y exploraciones complementarias que se practican una vez completado un procedimiento terapéutico con intención curativa o no.

El objetivo del seguimiento es valorar la efectividad del tratamiento, su duración en el tiempo, detectar complicaciones de la enfermedad o enfermedades asociadas y controlar los posibles efectos adversos del tratamiento a largo plazo. La duración del seguimiento dependerá de la naturaleza del proceso.

Por tanto, el seguimiento es apropiado para enfermedades con curso tendente a la cronicidad o la recurrencia, cuyas complicaciones potenciales sean de la entidad suficiente y que el manejo precoz de las mismas suponga un beneficio para el paciente que va a ser sometido a dicho seguimiento. Las enfermedades neoplásicas, consideradas de forma global, constituyen un excelente ejemplo de lo expuesto. La diversidad de las patologías y su diferente abordaje hacen que la estrategia de seguimiento sea diferente en cada caso. Intentaremos desglosar la revisión con fines didácticos y expondremos en primer lugar aquellas condiciones en las que el manejo es fundamentalmente quirúrgico. Después se revisarán aquellas potencialmente curables con quimioterapia. Se considerarán las segundas neoplasias como evento frecuente en la evolución de esta patología. Por último se hará una breve exposición de las posibilidades de seguimiento a los familiares de los pacientes oncológico, en atención a los recientes avances en la detección de síndromes neoplásicos heredo-familiares y su tratamiento.

Correspondencia:
Dr. R. Fernández
Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces
48903 Cruces-Barakaldo. Bizkaia
Recibido: 9-4-2002
Aceptado: 11-2-2003

Tras cirugía

El manejo de los pacientes tras cirugía con intención curativa es objeto de activo debate. Existe un número relativamente escaso de estudios aleatorizados dirigidos a evaluar las mejores estrategias en el seguimiento.

Muchas de las recomendaciones que se encuentran en las guías de práctica clínica están basadas en la experiencia y recogen hábitos de actuación más que actuaciones basadas en la mejor evidencia científica.

Dada la diferente naturaleza de los distintos tipos de cánceres, las actuaciones a realizar variarán en cada caso concreto, pero comparten una serie de objetivos, como son detectar recidivas de forma precoz, detectar segundas neoplasias, tratar complicaciones tardías del tratamiento primario y el manejo de problemas psicológicos asociados a las mutilaciones que producen algunos tipos de cirugía.

También comparten una serie de premisas previas a la hora de decidir cuál es el mejor seguimiento, planteando exploraciones que detecten recidiva local o sistémica, a un ritmo adecuado para que sea detectado en la visita y no por el paciente entre citas, lo que plantea cuál ha de ser la frecuencia de las citas. Es importante considerar, una vez detectada la recidiva, qué incidencia en el pronóstico tiene este hallazgo y, con todas estas premisas, realizar un análisis de coste-efectividad. Revisaremos el estado actual del tema en las principales neoplasias.

Cáncer de mama

Aunque aún hay mucha incertidumbre sobre el método óptimo para el control evolutivo del cáncer de mama, el seguimiento habitual, según práctica clínica rutinaria, dura 5-10 años, en las consultas de Oncología y Cirugía, e incluye anamnesis, exploración física, analítica con marcadores tumorales, mamografías, gammagrafía ósea, ecografía abdominal y pélvica y Rx tórax con periodicidad variable según el uso.

Sin embargo, la evidencia científica obtenida de un número limitado de estudios rigurosos demuestra que en la mayoría de las recidivas la detección se produce en el intervalo entre citas y se diagnostica en Atención Primaria, no por el especialista (1,2). Ensayos randomizados para evaluar el seguimiento en primaria o especialista no encuentran diferencias en el tiempo al diagnóstico de la recidiva, nivel de ansiedad de las pacientes o deterioro en la calidad de vida (3).

Al diseñar el mejor seguimiento en cáncer de mama hay que recordar que la recidiva local es potencialmente curable pero la recidiva sistémica es incurable. Los estudios dirigidos a evaluar este aspecto demuestran que el añadir estudios para detectar enfermedad sistémica no mejora la supervivencia (4,5) y así, la mamografía es el único estudio de valor establecido en el seguimiento (6), dado que detecta recurrencias locales o segundos tumores primarios en etapas precoces.

Basándose en estos y otros estudios, el comité de expertos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) ha establecido una serie de Recomendaciones de carácter general para el seguimiento. Cada una de las recomendaciones se acompaña del nivel de evidencia que se obtiene de los estudios existentes y del "peso" de éstos para establecer el grado de recomendación. La guía explicativa de estos niveles viene reflejada en la Tabla 1. ASCO recomienda hacer:

1. Anamnesis y exploración física cada 3-6 meses durante los primeros 3 años, cada 6-12 meses los 2 años siguientes y anualmente después (Nivel III y consenso de expertos - CE; grado B).
2. Autoexploración mamaria mensual (III y CE; D).
3. Mamografía contralateral cada año (I-A).
4. Mamografía ipsilateral cada año (IV; C). Si la cirugía fue conservadora, hay que hacer la primera mamografía 6 meses después de finalizar Radioterapia.
5. Examen pélvico cada año (III y CE; B).
6. Educación a las pacientes en relación con síntomas de recidiva (V y CE; D).
7. Coordinación de la atención (V y CE; D).

ASCO recomienda no hacer:

1. Hemograma completo (V y CE; D).
2. Bioquímica (I; A).
3. Rx tórax (I; A).
4. Gammagrafía ósea (I; A).
5. Ecografía hepática (I; A).
6. TAC toraco-abdomino-pélvico (V y CE; D).
7. Marcador tumoral CA15.3 (III y CE; sin grado de recomendación).
8. Marcador tumoral CEA (III y CE; sin grado de recomendación).

Cáncer de pulmón (no microcítico)

La historia natural del cáncer de pulmón difiere sustancialmente del cáncer de mama en que la recidiva local no es, en muchos casos, susceptible de rescate quirúrgico por lo que los programas de seguimiento sólo detectan una minoría de recurrencias curables mediante tratamiento quirúrgico y, además, la mayoría ocurre fuera del tórax (7). De esta forma, demostrar beneficio de un seguimiento en muchas ocasiones intensivo y, sobre todo, caro, es extremadamente difícil, valorado en estos términos. Esto viene, además, complicado por el hecho de que nos encontramos con una ausencia absoluta de estudios randomizados que evalúen la eficacia del seguimiento y no existe consenso general entre los diferentes grupos. Por otra parte la frecuencia de segundos primarios no es desdeñable (riesgo 1-5% por paciente y año).

Dos estudios (7, 8) de entidad suficiente son referencia obligada. Son trabajos retrospectivos que valoran intensidad del seguimiento y la supervivencia, sin que puedan detectar algún tipo de impacto sobre la misma.

Sin perder de vista estas premisas se presentan ahora una serie de recomendaciones que el panel de expertos de ASCO ha establecido por consenso.

1. Anamnesis y exploración física cada 3 meses los 2 primeros años, cada 6 meses hasta los 5 años y anual posteriormente (IV-V; C).
2. Rx tórax anual (IV/V; C).
3. Otros estudios (TAC, RM, broncoscopia, gammagrafía ósea, hemograma y bioquímica que incluya función hepática) dirigidos por síntomas (II/IV-C).

Cáncer de colon

El 60% de los cánceres colorrectales se presenta en estadios II y III. En un 30-40% de los casos se producirá una recidiva sistémica que es potencialmente curable mediante cirugía. Para esta y otras neopla-

sias se ha acuñado el término de enfermedad oligometastásica, que es la forma de recidiva o presentación de entrada en que el número de localizaciones metastásicas se limita a un órgano y es potencialmente resecable.

En esta circunstancia el seguimiento "intensivo" podría estar justificado, dado que la mayoría de las veces el paciente estará muy poco sintomático. La elección del método más eficaz ("coste-efectivo") para detectar la recidiva o de segundos tumores primarios es objeto de revisión. Varios estudios dirigidos presentan la siguiente evidencia:

En el estudio INTO089 de ECOG (9) se hace un seguimiento de los pacientes con riesgo alto de recidiva (B2 y C). La primera exploración que detecta recidiva es la elevación de CEA (30/96), seguido de colonoscopia (14/96) y Rx tórax (12/96).

En otro estudio (10) CEA es la primera evidencia de recaída en el 64%.

A la vista de los estudios publicados el panel de expertos de ASCO establece las siguientes recomendaciones (11):

1. CEA cada 3 meses (estadios II y III) durante al menos 2 años (II; C). En caso de elevación, reconfirmar con otro test e iniciar estudios dirigidos a detectar enfermedad metastásica. No está justificado iniciar tratamiento sólo con la elevación de marcador, dado que existen ciertas circunstancias en las que también se eleva y que hay que descartar.
2. Anamnesis y exploración física cada 3-6 meses durante 3 años y anualmente después (V, CE). No es útil para detectar recidivas pero alguien tiene que pedir e interpretar las exploraciones.

Se expone a continuación qué exploraciones, por qué y con qué grado de evidencia no se han demostrado útiles.

1. Pruebas de función hepática (IV; D). Se demuestra en los estudios que, para cuando se elevan las pruebas de función hepática ya son positivas otras, por lo que se recomienda no pedir las de forma sistemática.
2. Sangre oculta en heces (II; C). Util en los programas de screening pero no en el seguimiento donde tiene una baja rentabilidad diagnóstica, comparada con otras exploraciones.
3. TAC (II; A). Constituye la primera evidencia de recaída en el 11% de los casos. En general, la detección de la recidiva en pacientes asintomáticos viene dada por otras pruebas y se puede confirmar por TAC. Es objeto de discusión el papel de esta prueba en pacientes cuyos tumores no producen CEA, que son, en algunas series, hasta el 30%, sobre todo los pobremente diferenciados.

4. Rx tórax (II; B). Primera evidencia de recaída en el 5% y, en conjunto, podría ser curable un 1% de los pacientes.
5. Hemograma (V, CE). No guarda relación con la biología de la recidiva del cáncer de colon y, además, no existe literatura dirigida a evaluar este punto.
6. Colonoscopia completa anual (I; B): Todos los pacientes deben practicarse una pre- o perioperatoriamente, para documentar un colon libre de cáncer y pólipos, descartando así lesiones sincrónicas o metacrónicas. Posteriormente, una exploración de control cada 3-5 años, como vigilancia de nuevas lesiones polipósicas. Sin embargo, una colonoscopia anual (práctica habitual) no aumenta la detección de recaídas ni de curaciones.
7. Rectosigmoidoscopia (IV; C; CE): No se recomienda la práctica rutinaria de esta exploración pero su uso parece útil en caso de neoplasia de recto que no haya recibido RT.
8. Estudio pélvico de imagen (IV; D): En pacientes que ya han recibido cirugía y radioterapia la utilidad de estudios por imagen es muy limitada. En cambio, si algún tratamiento se puede practicar en esta situación es posible que dichas pruebas tengan algo que aportar, aunque no hay estudios que lo corroboren hasta el momento. Un estudio sobre ecoendoscopia, muy discutido, parece detectar recidivas precozmente.

Tras quimioterapia con intención curativa

Desde la introducción de la mostaza nitrogenada hace más de 50 años, para el tratamiento de los linfomas, se ha introducido en la práctica clínica un importante número de citostáticos que han cambiado la historia natural de algunas enfermedades, que de ser irreversibles se han convertido en tratables e incluso curables sólo con este tratamiento. En el curso evolutivo de las mismas no es infrecuente la progresión tras tratamiento primario y en ciertos casos, nuevos tratamientos en la recaída obtendrán largos supervivientes, justificando un seguimiento cuyo objetivo será no sólo la detección de recidivas precoces, sino también la detección y prevención de toxicidades tardías asociadas al tratamiento quimioterápico, modificación en los estilos de vida que conduzcan a segundas neoplasias y apoyo psico-social en el curso posterior.

Las enfermedades que pueden obtener curación con quimioterapia son las leucemias, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, tumores pediátricos y, desde la introduc-

ción del Cisplatino, los tumores testiculares. Como ejemplo en este apartado nos centramos en estos últimos.

Cáncer testicular

Expondremos en detalle el manejo de esta entidad que constituye el ejemplo perfecto de la combinación de estrategias contra el cáncer con frecuente resultado exitoso.

En estadios precoces el tratamiento inicial con cirugía es suficiente en un porcentaje muy elevado de los casos. En este caso, al ser la recaída muy sensible al tratamiento quimioterápico, tanto más efectivo cuanto menor volumen tumoral se encuentre en la recidiva, se ha establecido programas de seguimiento frecuente. Se ha llegado a los mismos por consenso y por el peso de la práctica generalizada, ya que no existen estudios que evalúen la eficacia de este abordaje.

Se estima que en pacientes diagnosticados de tumores germinales testiculares de estirpe no seminomatosa en estadio I la recaída se produce en un 30% de los casos. El tiempo mediano a la misma es de 5-6 meses y el 50% lo hacen en retroperitoneo.

En esta situación se recomienda estudiar a los pacientes cada mes el primer año con anamnesis y exploración física, marcadores tumorales (AFP y B-HCG) y Rx tórax y cada 3 meses con TAC abdominal.

En la enfermedad metastásica al diagnóstico la tasa de curaciones alcanza el 70-80%, aunque dependiendo de factores pronósticos y evolución, en ocasiones es preciso cirugía de masas residuales o trasplante autólogo de célula germinal hematopoyética.

Una vez en remisión completa el riesgo de recidiva alcanza, también dependiendo de factores pronósticos, el 10-15%. Las recidivas tras el 5º año suponen un 2-3%. Se reconocen como situaciones especialmente desfavorables la enfermedad mediastínica primaria, la resistencia o refractariedad al Cisplatino y los niveles elevados de B-HCG al diagnóstico, lo que puede condicionar la elección de la terapia inicial.

En el seguimiento tras quimioterapia para enfermedad metastásica la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) establece las siguientes recomendaciones (12):

El primer año hay que hacer cada 2 meses anamnesis y exploración física, AFP y B-HCG y estudios radiológicos (TAC toraco-abdomino-pélvico alternando con Rx tórax + eco abdominal).

El segundo año hay que repetir estas exploraciones cada 4 meses. Del tercer al quinto año cada 6 meses y cada año

desde el sexto, dado que existe un pequeño número, no despreciable, de recidivas más allá del quinto año.

Insistimos en que apenas hay estudios dirigidos que soporten esta práctica y se basan en experiencia clínica, quedando también pendientes el análisis del valor de PET y las consideraciones económicas.

Toxicidad tardía

Aunque la toxicidad secundaria al tratamiento oncológico se trata en detalle en otro capítulo de esta serie, el seguimiento del mismo y su manejo merecen una breve referencia. El concepto de la toxicidad a largo plazo es de especial interés porque afecta en general a personas jóvenes que sobreviven a su cáncer cuya calidad de vida puede verse afectada mientras intentan recuperar la normalidad tras la curación.

Aparte del tratamiento específico de las secuelas físicas el apoyo psicológico forma parte del tratamiento integral.

A grandes rasgos la toxicidad tardía objetiva, varía del tipo de drogas empleado y comprende ototoxicidad, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, toxicidad gonadal que compromete la capacidad reproductiva, cardiotoxicidad y segundos tumores que se tratan en el siguiente apartado.

Dentro de la toxicidad subjetiva se encuentra, sobre todo, fatiga y disfunción sexual, que aparece hasta en un 20% en pacientes curados de neoplasias testiculares.

El Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI) ha abierto una Oficina para la Supervivencia del Cáncer (OCS) que ha establecido unas prioridades a la hora de investigar todo tipo de secuelas a largo plazo. Los estudios se centrarán en la calidad de vida, resultados fisiológicos a largo plazo, reproducción y sexualidad, educación, comunicación e intervención sobre estos pacientes, diagnóstico y tratamiento de segundas neoplasias y aspectos económicos y de gestión de datos (13).

Los avances en los tratamientos oncológicos condicionan supervivencias más prolongadas, lo que hace necesario tener en cuenta este tipo de investigaciones.

Segundas neoplasias

Las segundas neoplasias son la complicación más severa en el curso evolutivo de un tumor potencialmente curado a largo plazo. En los tumores pediátricos la incidencia puede alcanzar hasta el 12% (14). Entre los tumores testiculares el riesgo de

desarrollar un nuevo tumor excede en 2 ó 3 veces el de la población normal.

Las causas son muy variables y, a menudo, no son únicas, sino que se imbrican entre sí. Para exponerlas de forma sistemática haremos 3 grandes grupos: Debidas a toxicidad, debidas a factores de riesgo comunes y debidas a predisposición genética. Expondremos algunos ejemplos de cada caso.

En relación con el tratamiento radioterápico son bien conocidos los sarcomas radioinducidos, que aparecen de forma dosis-dependiente, con una frecuencia de hasta el 1% en el plazo de unos 5 años. Del mismo modo, el diagnóstico de carcinoma tiroideo aparece en un 5% de los casos tras el tratamiento para la enfermedad de Hodgkin, excediendo el riesgo de la población general en unas 53 veces. Además, aumenta su incidencia con el paso del tiempo.

Un tercio de las segundas neoplasias que aparecen tras irradiación craneal, muy usada para el tratamiento de las leucemias infantiles, ocurren en el SNC.

La hormonoterapia con Tamoxifeno, que se caracteriza por un perfil de toxicidad muy favorable, presenta como complicación severa el adenocarcinoma de endometrio.

Incluso en el tratamiento con cirugía se da la posibilidad de segundos tumores. El linfedema secundario a la cirugía axilar (por ejemplo, del cáncer de mama) está asociado a la aparición de angiosarcoma tras un período suficiente y la gastrectomía (para el cáncer gástrico, por ejemplo) se asocia, tras un período de unos 10 años, y debido a la metaplasia intestinal, a carcinomas del muñón.

También el tratamiento con quimioterapia se asocia a segundas neoplasias. El uso de mostaza nitrogenada para la enfermedad de Hodgkin se asocia a un 3-10% de leucemias agudas a los 10 años. Las antraciclina también se asocian a leucemia aguda, así como las epipodofilotoxinas como el etopósido, que a partir de una dosis acumulativa de 2 g/m², produce un tipo de leucemia que se desarrolla en un período más corto (1 - 2,5 años) y no va precedido de síndrome mielodisplásico, lo que sí ocurre con las otras drogas. El pronóstico es malo en estas situaciones, ya que las posibilidades de tratamiento son menores por la terapia previa empleada, a pesar de lo cual se recomienda tratarlas como enfermedades de novo.

También se presentan como segundos tumores algunos linfomas no Hodgkin en relación con agentes alquilantes.

La presentación de segundas neoplasias que comparten factores de riesgo comunes son una muestra de cómo la educación a los pacientes, la modificación de los estilos de vida e incluso el ensayo de

tratamientos profilácticos, pueden influir en el curso de estas situaciones.

El tabaquismo está en el origen de los tumores de tracto aerodigestivo superior y de la vejiga, entre otros. La definición de segundo primario se asocia al concepto de carcinogénesis de campo, por el cual se puede suponer enferma toda la mucosa de un paciente con un tumor primario de la esfera ORL, con segundos tumores separados en el tiempo incluso más de 10 años.

El alcohol se asocia a tumores hepáticos y del tracto aerodigestivo superior, especialmente el esófago, en combinación con el tabaco. También se ha implicado en la génesis del cáncer de mama y colon.

También es habitual encontrar segundas neoplasias que comparten una predisposición genética. Son ejemplos característicos del síndrome de Li-Fraumeni y el retinoblastoma.

El cáncer de mama es otro buen ejemplo y es un aforismo que el mayor riesgo para desarrollar un cáncer de mama es haber padecido otro previamente. Igual que el cáncer de colon presenta un acúmulo en familias por trastorno genético.

Seguimiento a familiares

El hecho de que existe asociación familiar en un importante número de tumores es conocido desde hace tiempo, de forma empírica, por observación clínica. Recientemente, los avances en biología molecular han permitido detectar los trastornos genéticos que subyacen en algunas de estas asociaciones familiares. Todo esto ha favorecido la aparición de consultas de consejo genético para su control.

La pregunta inicial es a qué familiares hay que iniciar un estudio y seguimiento y se han elaborado una serie de recomendaciones generales. Cuando el paciente (caso) presenta edad de aparición temprana del tumor, o se acumulan muchos casos del mismo cáncer en una misma rama de la familia, o existen varios casos provocados por un mismo trastorno genético conocido, o se dan múltiples primarios en un mismo individuo, o en el caso del cáncer de mama en el varón se puede sospechar de un trastorno hereditario para investigar.

El cáncer de colon es de origen hereditario en un 5% de los casos. Existen varios genes implicados en su génesis, condicionando diferentes enfermedades genéticas (MLH1, MSH2, APC) como la poliposis colónica familiar o el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC).

Para distinguir este trastorno se elaboraron los llamados Criterios de Amsterdam (15). Debe haber al menos 3 familiares, en dos generaciones sucesivas, uno de ellos debe ser familiar de primer grado de

los otros dos y uno de ellos debería ser diagnosticado antes de los 50. El diagnóstico precisa confirmación anatomopatológica y hay que descartar poliposis colónica familiar.

Con un diagnóstico de cáncer colorrectal hereditario se puede recomendar a los familiares sanos iniciar un seguimiento estrecho con colonoscopias periódicas o bien elegir el momento idóneo para una colectomía profiláctica. También hay ensayos en marcha valorando la efectividad de tratamientos profilácticos con antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de COX-2). El cáncer de mama familiar comprende 5-10% de los casos y se asocia a trastorno en los genes BRCA1, BRCA2 (el cáncer de mama en el varón se asocia a este último). Tras el diagnóstico se puede recomendar a los familiares sanos iniciar un seguimiento con mamografías y exploración física, o bien una mastectomía bilateral profiláctica. También hay estudios en marcha con Tamoxifeno para la profilaxis farmacológica. En el caso del cáncer de ovario los genes implicados son BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2 y tras el diagnóstico se puede recomendar seguimiento con CA125 y ecografía, ooforectomía profiláctica o estudios de profilaxis farmacológica con anticonceptivos orales.

Conclusión

La historia natural de los procesos neoplásicos se caracteriza por un abordaje inicial con intención curativa y una tendencia a la recurrencia en ocasiones curable con manejo ágil. El seguimiento tiene el objeto de valorar la eficacia de los tratamientos primarios, detectar de forma precoz las recaídas para establecer un tratamiento de rescate adecuado, controlar las toxicidades de la terapia para proporcionar a los pacientes curados patrones de salud equiparables a los de la población general, y las enfermedades asociadas, tanto del paciente como, de forma ideal, de los familiares.

Los estudios dirigidos a evaluar cuáles son las maniobras más efectivas para no perder casos curables y qué exploraciones son costosas para el enfermo y el sistema sanitario con una rentabilidad pequeña, son escasos y la evidencia que se obtiene de ellos es, en muchos casos, insuficiente. Las recomendaciones que hacen las Sociedades oncológicas han de confiar en las recomendaciones de los expertos basadas en la práctica empírica. Hay trabajos en curso que permitirán definir mejor cuál es el seguimiento ideal.

Mientras tanto se sigue insistiendo en que estas guías generales son susceptibles de

modificación en base a necesidades individuales.

Referencias bibliográficas

1. Worster A, Wood ML, McWhinney IR, Bass MJ. Who provides follow-up care for patients with breast cancer? *Can Fam Phys* 1995; 1314-1319.
2. 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. *BMJ* 1996; 313: 665-669.
3. Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Stewart J et al. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results for a randomized controlled trial. *Br J Gen Pract* 1999, 49 (446): 705-10.
4. Rosselli 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. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271 (20): 1593-7.
5. Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli del Turco M, 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. *JAMA*. 1999; 281 (17): 1586.
6. Dewar J. Follow up in breast cancer. *BMJ* 1995; 310: 685-686.
7. Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, Milas M, Wong RS, Nesbitt JC et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg* 1995; 60 (6): 1563-70.
8. Virgo KS, McKirgan LW, Caputo MC, Mahurin DM, Chao LC, Caputo NA et al. Post-treatment management options for patients with lung cancer. *Ann Surg* 1995; 222 (6): 700-10.
9. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DG. Postsurgical surveillance of colon cancer: Preliminary cost analysis of physical examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray and colonoscopy. *Ann Surg* 1998; 228: 59-63.
10. Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, García-Valdecasas JC et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 714-724.
11. Desch CE, Benson AB, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312-1321.
12. Fischer DS. Follow-up of cancer – A handbook for Physicians. Lippincott-Raven, New York, 1996.
13. Meadows AT. Future Clinical and research issues. ASCO Educational Book. 1999.
14. de Vathaire F, Francois P, Hill C, Schweisguth O, Rodary C, Sarrazin D et al. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of second malignant neoplasms after cancer in childhood. *Br J Cancer* 1989; 59 (5): 792-6.
15. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116 (6): 1453-6.