

# Je předoperační scintigrafie skeletu v časném stadiu karcinomu prsu T1N0 indikovaná a smysluplná?

## Is Preoperative Bone Scintigraphy in Early Stage of Breast Cancer T1N0 Indicated and Meaningful?

Žaloudík J.<sup>1</sup>, Skovajsová M.<sup>2</sup>, Česlarová K.<sup>1</sup>, Bieberová L.<sup>1</sup>, Hussarová L.<sup>3</sup>, Zimovjanová M.<sup>3</sup>, Petruželka L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha

<sup>2</sup> Breast Unit Prague – Mamma centrum Háje, Praha

<sup>3</sup> Onkologická klinika 1. LF UK VFN a ÚVN Praha

### Souhrn

V České republice je stále ještě zavedeno provádění scintigrafie skeletu jako předoperačního stagingového vyšetření u časných karcinomů prsu, z nichž 42 % již pochází ze screeningových vyšetření zcela asymptomatických žen. V databázi údajů Národního onkologického registru České republiky byl analyzován výskyt synchronních vzdálených metastáz u případů karcinomu prsu klasifikace T1N0. Z 21 675 žen s karcinomy prsu T1N0 diagnostikovaných v letech 2001–2010 byl zobrazovacími metodami zjištěn možný výskyt orgánových metastáz všech typů (M1) u 147 případů, tedy v 0,68 %. Protože podíl případů s prvními orgánovými metastázami ve skeletu (M1 OSS) činí asi 40 %, jde tedy ve stadiu T1N0 o kostní metastázy jen asi ve 0,3–0,4 %. U dobře a středně diferencovaných karcinomů byl primární výskyt orgánových metastáz zaznamenán jen v 0,5 %, zatímco u nádorů špatně diferencovaných a anaplastických až v 1,2 %, ale pouze menší polovina těchto případů (0,2 %, resp. 0,5 %) znamená metastázy kostní. Lze tedy konstatovat, že více než 99 % žen s časnými karcinomy prsu T1N0 absolvuje předoperační scintigrafii skeletu zbytečně. Autoři soudí, že scintigrafie skeletu je jako stagingové vyšetření u časných karcinomů T1N0 u nás zbytečně nadužívána a lze ji zde doporučit snad jen individuálně a až pooperačně po zohlednění všech rizikových faktorů, případně symptomatologie.

### Klíčová slova

předoperační scintigrafie skeletu – časný karcinom prsu – pravděpodobnost kostních metastáz

### Summary

In the Czech Republic bone scintigraphy has still been performed routinely as a part of preoperative staging examinations of early breast carcinomas, which had been in 42% diagnosed in the national breast cancer screening program. The incidence of synchronous distant metastases was analysed for a subgroup of T1N0 breast carcinomas using the database of the Czech National Cancer Registry. Out of 21,675 women with T1N0 breast carcinomas diagnosed in the decade of 2001–2010 the potential occurrence of various distant metastases (M1) was estimated in 147 cases (0,68%). Since only approximately 40% of all distant metastases were skeletal (M1 OSS), the probability of bone metastases in T1N0 breast cancer does not exceed 0,3–0,4%. Distant metastases were present in 0,5% in a subgroup of well and moderately differentiated carcinomas and up to 1,2% in poorly differentiated and anaplastic tumors, however, only a minor part (0,2% and 0,5%, respectively) involved bones. We conclude that preoperative bone scintigraphy is overused and undue in more than 99% of Czech women with early breast cancer T1N0. Skeletal scintigraphy as a staging procedure for small breast carcinoma T1N0 may perhaps be recommended only postoperatively and very selectively with regards to individual risk factors and symptomatology.

### Key words

preoperative bone scintigraphy – early breast cancer – probability of bone metastases

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Lékařská fakulta MU

Kamenice 5

625 00 Brno

e-mail: jan.zaloudik@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 2. 9. 2013

Přijato/Accepted: 2. 9. 2013

## Úvod

Současné deklarace snah postupovat v medicíně, a tedy i v onkologii, podle principů EBM (evidence based medicine) a HTA (health technology assessment) by neměly znamenat jen úsilí o racionální vyhodnocování přínosu technologií a postupů nových a nejmodernějších, ale také přehodnocování oněch již používaných, pro jejichž užitečnost třeba chybí dostatek důkazů. Oba požadavky, tedy postupovat podle zásad EBM i HTA, mají-li mít skutečný význam, musejí nalézat aplikace i v postupech a situacích již v praxi zavedených.

V českomoravské onkologii je historicky a paušálně zavedeno, že pacientky připravované k operaci karcinomu prsu mají mít před léčbou vyšetřeny plíce, játra a skelet, aby byly vyloučeny možné metastázy v těchto nejčastějších lokalitách orgánového šíření. Toto schéma je udržováno již po několik desetiletí a má své kořeny v dobách, kdy převažovala klinická diagnostika hmatného nádoru, pokročilejších stadií IIB–IV, a kde pátrání po orgánových metastázách bylo nezbytné, neboť jejich výskyt byl pravděpodobný. Ostatně rozhodovalo se hlavně o indikaci k primární operaci nádoru, nebo naopak o jiném konzervativ-

nějším postupu. Rozložení stadií karcinomu prsu se však nyní dramaticky mění ve prospěch klinických stadií časných, tedy I–IIA, k čemuž přispívá zejména dobře organizovaný mammární screening, ovšem i onkologická osvěta a dokonalejší diagnostické technologie.

V České republice je v posledních letech již bezmála polovina ze 6 500 každoročně nově registrovaných případů karcinomu prsu zachycena mammografickým screeningem, až tři čtvrtiny z nich pak s tumorem do 2 cm, tedy kategorie T1. V roce 2010 bylo v nejčasnějším klinickém stadiu T1N0M0 diagnostikováno 2 775 žen, tedy plných 42 % z celkových 6 555 nových případů karcinomu prsu. Podle současných zvyklostí a při respektování dosavadních metodických pokynů patrně všechny tyto ženy s časnými karcinomy klasifikace T1N0M0 absolvovaly také scintigrafii skeletu jako součást základní předléčebné diagnostiky. Mnohde je dosud trváno na provedení tohoto vyšetření předoperačně jako nutné podmínky zahájení chirurgické léčby.

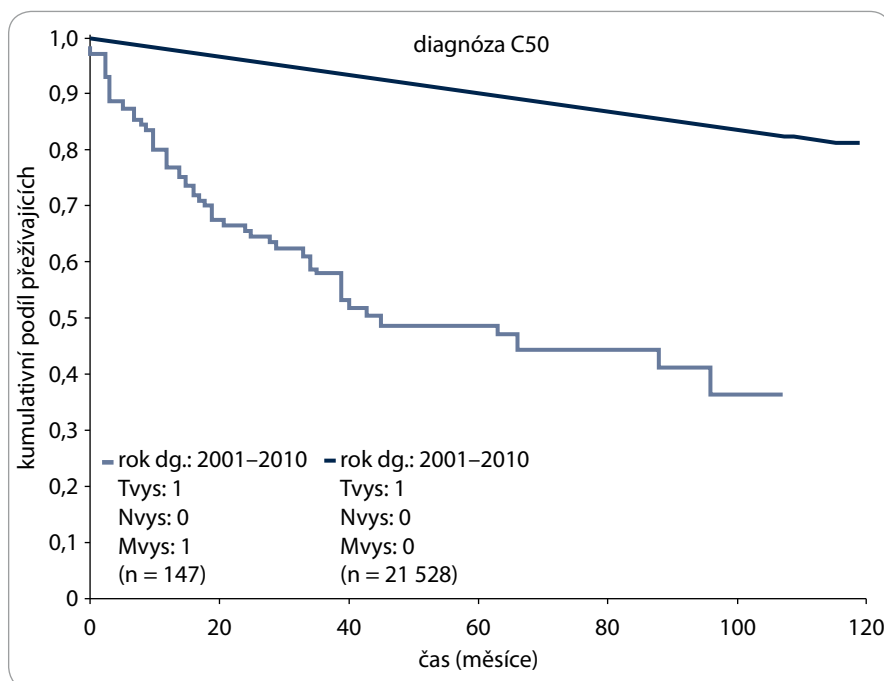
*Je však předléčebná scintigrafie skeletu u patientek s karcinomem prsu v prvním klinickém stadiu skutečně užitečná, potřebná a smysluplná? A to i za současné*

*situace, kdy většina našich operovaných nemocných již pochází z programu mammárního screeningu a přichází v právě nejčasnějších stadiích nemoci s velmi nízkou pravděpodobností orgánového metastazování? Ve snaze průběžně racionalizovat diagnosticko-léčebné postupy u nemocných s karcinomem prsu jsme se takto otázali na jednom z pravidelných indikačních seminářů kooperativní skupiny pro karcinom prsu složené z diagnostiků Breast Unit Prague – Mamma centrum Háje, onkochirurgů Chirurgické kliniky 2. LF UK a ÚVN a onkologů Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN a ÚVN Praha.*

Pro získání odpovědi na tuto otázku, která může být užitečná i pro všechny další indikační komise při onkologických centrech a měla by kromě poskytovatelů zajímat i plátce péče, jsme využili jednak recentních informací z literatury a zejména výsledků cílené analýzy z databáze Národního onkologického registru (NOR) v systému SVOD z let 2001–2010. Prostým cílem bylo pospat proporcí případů časně zachycených karcinomů prsu, u nichž byl zachycen pozitivní nálezy na skeletu, a srovnat aktuální stav u nás z poslední dekády se závěry novějších publikovaných zahraničních studií, protože tuzemské práce na toto téma dosud chybějí.

## Materiál a metoda

Byly analyzovány údaje o karcinomu prsu z Národního onkologického registru České republiky přístupné v systému SVOD IBA MU (Systém pro vizualizaci onkologických dat) za uplynulou dekádu let 2001–2010. Analyzovaných případů v relevantních stadiích T1N0M0 + T1N0M1 bylo pro analýzu k dispozici celkem 21 675. Z toho drobných časných nádorů do velikosti 2 cm (T1) bez uzlinových metastáz (N0), ale s již diagnostikovanou, nikoli však nutně histologicky ověřenou orgánovou metastázou bez bližší orgánové specifikace (M1) bylo za toto období jen 147, tedy 0,68 %. Pro bližší rozbor charakteristik nádorů kromě jejich klinického stadia jsme použili také informace o histopatologických charakteristikách a gradingu nádoru, který byl jednoznačně stanoven u 18 120 případů.



**Graf 1.** Rozdíl v přežití žen s karcinomem prsu stadií T1N0M0 (n = 21 528, tj. 99,32 % z celého souboru) a T1N0M1 (n = 147, tj. 0,68 % celého souboru).

Výpovědní hodnotu má pro účel této retrospektivní klinické studie prostá deskripce nálezů. Přiložené grafy srovnávající křivky přežití v jednotlivých podskupinách automaticky generuje s využitím Kaplan-Meierovy metody software SVOD (IBA MU) z anonymizovaných dat NOR a ÚZIS.

### Výsledky

Z 21 675 žen s karcinomy prsu T1N0 diagnostikovanými v letech 2001–2010 byl zobrazovacími metodami zjištěn možný výskyt orgánových metastáz u 147 případů, tedy v 0,68 %. Markantní rozdíl v křivkách přežití (graf 1) ukazuje, že popis metastázy v zobrazovacích metodách patrně ve většině případů vskutku znamená metastatické nádorové ložisko, ač není zvykem je rutinně biopsky ověřovat, protože v plicích, játrech i skeletu to může být obtížné při nemalé a zbytečné zátěži nemocných.

Dosavadní parametrická struktura NOR v obecných znacích M0 a M1 zatím bohužel neumožňuje odlišit metastázy kostní od jiných orgánových metastáz, především do plic a jater. Je však jisté, že metastázy do skeletu tvoří pouze část případů vzdáleně metastazujících již při malém nádoru T1. Podle některých zahraničních prací [1] činí podíl případů s prvními klinickými metastázami ve skeletu, který je nejčastějším místem metastazování karcinomu prsu, asi 40 %. Lze tedy předpokládat, že v kategorii metastazujících karcinomů T1N0M1 není ani u nás z oněch 0,68 % metastazujících vyšší než 0,3–0,4 % případů s lokalizací metastáz ve skeletu, odhalovaných scintigrafií.

Z bližších biologických charakteristik nádoru lze z databáze NOR získat údaje o stupni diferenciace, tedy o histologickém gradingu. V podrobněji analyzované skupině T1N0M0 (n = 18 003) se známým histologickým gradingem bylo 18 % (n = 3 263) nádorů špatně diferencovaných a anaplastických G III–G IV, zatímco ve skupině časně metastazujících nádorů T1N0M1 (n = 117) činil podíl těchto patrně rizikovějších nádorů 36 % (n = 42), tedy dvojnásobek. V podskupině se známým gradingem byl celkový výskyt vzdálených metastáz bez bližší orgánové specifikace 1,2 % u nádorů

špatně diferencovaných a anaplastických G III–IV, avšak pouze 0,5 % u karcinomů středně a dobře diferencovaných G I–II.

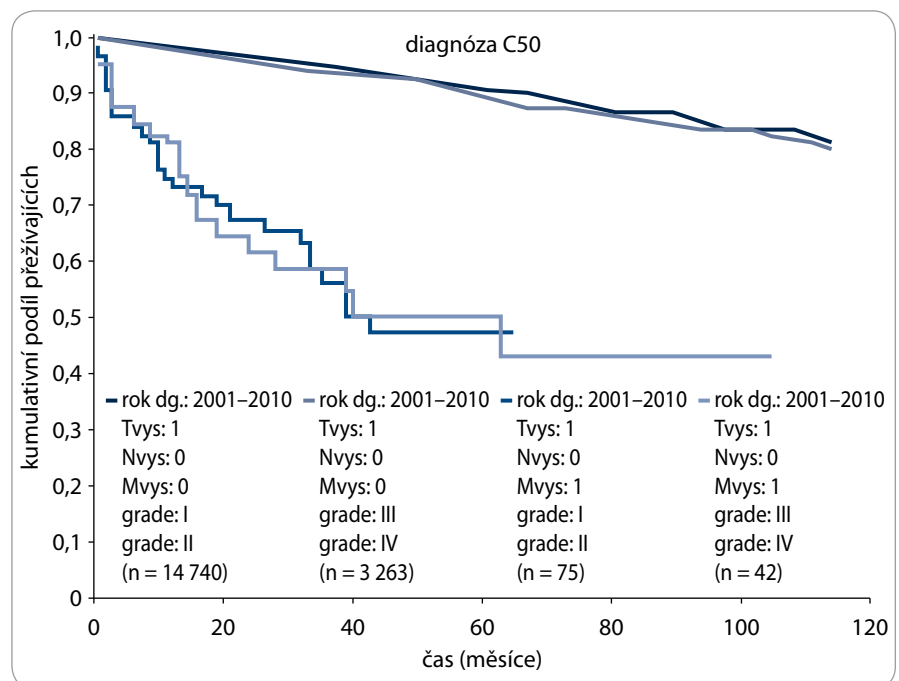
Při srovnání nádorů lépe a špatně diferencovaných, tedy G I–II a G III–IV není však významný rozdíl v celkovém přežití ve skupině T1N0M0 (n = 1 803) ani u případů klasifikace T1N0M1 (n = 117) (graf 2). Existuje samozřejmě významný rozdíl v přežití mezi skupinami T1N0M0 a T1N0M1, neboť jde o nepochybně velmi odlišnou prognózu stadia I a stadia IV, byť počínajícího.

Zatímco histologický grading se v našem souboru neukázal jako faktor samostatně ovlivňující celkové přežití, drobné karcinomy grade III–IV metastazovaly orgánově až v 1,27 % případů, zatímco lépe diferencované nádory grade I–II jen v 0,51 %. Pravděpodobně je tedy riziko časně metastazování vyšší u nádorů špatně diferencovaných a anaplastických vyšší, což se ovšem týká nejen metastazování do skeletu, ale i zakládání vzdálených metastáz v jiných orgánech. V souvislosti s histopatologickým gradingem jde tedy o zdvojnásobení jinak ovšem nízkého rizika kostních

metastáz ve stadiu T1N0 z oněch odhadovaných 0,2–0,3 % asi na 0,5–0,6 %. Je otázkou, zda nás při tak nízké pravděpodobnosti metastazování opravňuje vyšší grade III–IV selektovat případy T1N0, u nichž by měla být již na počátku léčby scintigrafie skeletu nadále rutinně prováděna. Relativní riziko u karcinomů s nižším stupněm diferenciace grade III–IV je sice vyšší, ale i tak se pohybuje jen do 0,6 % a více než 99 % žen i zdravotní systém zůstávají zatíženy zbytečným scintigrafickým vyšetřením.

### Diskuze

Z našich výsledků vyplývá, že u více než 99 % pacientek s časným karcinomem prsu klasifikace T1N0 provádíme scintigrafii skeletu v rámci primární diagnostiky u jinak asymptomatických žen zbytečně. Přitom v onom asi 0,5 % hovoříme jen o pozitivitě scintigrafie, tedy o zachytu zvýšené akumulace radionuklidu a aktivity na skenu, nikoli ještě nutně o metastatickém ložisku, které je třeba dále ověřit dalšími metodami, případně dynamikou vývoje nálezu v čase. Italská studie [2] upozorňuje, že specifita scintigrafie není v těchto časných stadiích



**Graf 2. Rozdíly v přežití nemocných s karcinomy prsu v podskupinách histologického gradingu GI–GII a GIII–GIV jsou nevýznamné jak ve stadiu T1N0M0 tak i T1N0M1. Proporce metastazujících časných karcinomů T1N0 je však při gradingu GIII–GIV více než 2násobná (0,51 % vs 1,27 %, tedy 0,20 % vs 0,51 % pokud jde jen o kostní metastázy).**

záchytu nijak vysoká a biopticky nebo dalším vyšetřením v ní byl nakonec verifikován jako skutečná metastáza jen jeden nález z 28 scintigraficky pozitivních skenů.

Metastázy do skeletu jsou nicméně v popředí pozornosti, protože tvoří až 40 % nálezů orgánových metastáz v prvním stadiu [1]. Scintigrafie skeletu je poněkud specializovaným vyšetřením, kterým na rozdíl od rentgenového vyšetření plic či sonografie jater nedisponují všechna zdravotnická zařízení. Scintigrafické vyšetření tedy často zvyšuje náklady, požadavky na organizaci diagnostiky a může i oddalovat operaci, je-li striktně vyžadováno jako předoperační stagingové vyšetření. Zatímco výskyt synchronních metastáz do skeletu v naší i zahraničních studiích nepřesahuje 0,5 %, metachronní kostní metastázy jsou ve stadiu I–II při další dlouhodobé dispenzarizaci zachyceny asi v 6 % [1].

Smysluplnosti indikací k předoperační scintigrafii v časných stadiích karcinomu prsu si všímají v posledních letech také v zahraničí. Třeba plátce zdravotních služeb Medicare v USA si v analýze 67 874 pacientek zjišťuje vzestup náročnějších zobrazovacích vyšetření MR a PET prováděných před léčbou karcinomu prsu stadia I a II, aniž jsou pro to racionální důvody, resp. průkaz přínosu. Týká se to MR a PET. Pouze scintigrafická vyšetření skeletu však v posledních letech poklesla z 20 % na 10 % [3]. Tato americká studie také zjistila, že vyšší frekvence užívání předoperační scintigrafie skeletu je asociována s provedením magnetické rezonance prsů, doplňující sonografie a také s bydlištěm žen ve městech [3]. Ve Spojených státech tedy není scintigrafie skeletu prováděna rutinně již předoperačně jako u nás. Podle uvedených údajů Medicare byla prováděna pouze u jedné pětiny nemocných a v současnosti klesá její využívání až k jedné desetinné všech případů časného karcinomu prsu.

Menší španělská studie nezachytila v souboru 131 karcinomů T1S a T1 vzdálené metastázy v žádném případě [4]. Irská akademická studie [5] na 781 pacientkách s časným karcinomem prsu, který však není v této studii bohužel blíže definován klasifikací v TNM sys-

tému, ukazuje, že předléčebný kostní sken byl proveden u 266 nemocných, tedy pouze u 34 %, a z nich pak bylo 42 (16 %) pozitivních. Dvacet šest (62 %) těchto pacientek bylo ovšem primárně symptomatických. Kostní metastázy byly nalezeny pouze u dvou asymptomatických nemocných, kde byly ovšem nalezeny spíše náhodně. I tyto menší zahraniční studie, ač velikostí analyzovaných souborů zdaleka nedosahují argumentační síly této naší deskriptivní práce vycházející z bohatých údajů NOR, rovněž potvrzují naše závěry o velmi nízké frekvenci záchytu skeletálních metastáz v prvním stadiu karcinomu prsu asymptomatických žen.

Zvýšené riziko metastáz existuje podle této naší studie u nádorů hůře diferencovaných G III–G IV a podle jedné zahraniční práce také u triple negativních časných nádorů [6].

Se zahraničními autory se však shodneme, že ani u těchto případů není důvod trvat na provedení scintigrafie skeletu již předoperačně, neboť chirurgické odstranění drobného nádoru prsu musí být stejně provedeno. Navíc riziko diseminace nádoru bude možno lépe posoudit až z definitivního histopatologického vyšetření odstraněného nádoru. Scintigrafii skeletu je tedy lépe indikovat až pooperačně, stejně jako další případnou léčbu v případě ověření synchronní skeletální metastázy.

Nadužívání scintigrafie v časných stadiích karcinomu prsu není ani tak problémem ekonomickým, neboť scintigrafie skeletu je v ČR naceněna 1 117 body, tedy zhruba tisícikorunou. V roce 2010 bylo v České republice ve stadiu T1N0M0 diagnostikováno 2 775 žen. Úspora při vypuštění scintografií skeletu u všech prvních stadií by tedy činila méně než 3 mil. Kč, což není s ohledem na celkové náklady diagnostiky a léčby karcinomu prsu nijak významná částka. Škody však vznikají spíše ze zbytečného, jen historicky zvykově udržovaného předoperačního vyšetření, které nezřídka způsobí i odklad chirurgické a jiné léčby, byť jen o dny a týdny, v případě nespecifických pozitivních nálezů však i déle, problematizuje-li rozhodnutí o léčebném postupu. Přitom je chirurgické odstranění časného nádoru nepochybně prvním

a racionálním léčebným zásahem i v případech, kdy by byl raritní nález na scintigrafii skeletu v budoucnu ověřen jako skutečná metastáza. Nepochybně by se pak postup orientoval na další systémovou léčbu, ale rovněž na radioterapii zpravidla solitární kostní metastázy.

Při současně zavedeném a vesměs akceptovaném diagnostickém algoritmu pronásleduje problém zbytečného vyšetření a případného pozdržení operace či další léčby více než 99 % žen s časně zachycenými nádory. Na jedné straně přesvědčujeme pacientky o potřebě časně diagnostiky a rychlého racionálního postupu léčby, na druhé straně nezřídka léčebný algoritmus zbytečnou předoperační procedurou komplikujeme. Tento rozpor bychom měli odstranit a scintigrafii v těchto časných stadiích důkladně zvážit a významně omezit, případně ji indikovat až pooperačně, jde-li o mimořádně nepříznivé histopatologické charakteristiky nádoru. I v těchto rizikovějších případech však nebude záchyt metastáz vyšší než u jedné nemocné ze stovky vyšetřených.

Není bez zajímavosti, že již před 22 lety zpochybnil indikaci předoperační scintigrafie u karcinomu prsu I. a II. stadia Y. T. Lee [7], který dokladoval, že pozitivita scintigrafie zde nepřesahuje 5 % a pouze polovina z těchto pozitivních nálezů se nakonec ověří jako skutečná nádorová metastáza. Přes 95 % scintografií skeletu ve stadiích I–II karcinomu prsu bylo tedy podle něj prováděno zbytečně. V samotném stadiu I, při nádoru menším než 2 cm a bez regionální metastázy (T1N0) pokládal Y. T. Lee již před dvěma desetiletími scintigrafii skeletu za zbytečné vyšetření. Nicméně přes tyto pochybnosti se scintigrafie skeletu na počátku léčby časného karcinomu prsu ještě i nadále prováděla ve Spojených státech u pětiny, v Irsku u třetiny a u nás bezmála u všech asymptomatických žen. Naši onkologičtí odborníci a také informovaní pacienti a plátci by se tedy nyní měli na základě předložené argumentace vážně zamyslet, zda je taková praxe rutinního provádění předléčebných scintografií skeletu ve stadiu T1N0 nadále smysluplná a udržitelná.

Nepochybně vznikne mezi některými lékaři nejistota a diskuze jaké by

mohly být případné forenzní důsledky, byť u jediného případu ze sta, nebude-li vzdálená kostní metastáza odhalena primárně předléčebně a již v presymptomatickém stadiu. Jako i v jiných situacích medicíny a onkologie je třeba, aby odborná komunita zaujala jasné stanovisko, podobně jako je zajímavá třeba ve statisticky výjimečných případech pooperačních komplikací či úmrtí, selhání diagnostických metod, komplikací radiační či medikamentózní léčby a nehodnotila neprovádění předléčebně scintigrafie skeletu u nemocných s karcinomem prsu T1N0 jako nedodržení diagnostického standardu či postupu *lege artis*. Na druhé straně by totiž bylo možno stejně spekulovat o možných forenzních důsledcích zbytečných či falešně pozitivních scintigrafií skeletu, které jsme dosud neřešili, a to v pouhé víře v oprávněnost dosavadního rutinního postupu. Rutinní provádění vyšetření se statisticky marginálním přínosem a zbytečnou zátěží drtivě většiny pacientek nelze za postup *lege artis* pokládat. Podobně třeba v již zavedeném a úspěšném programu screeningu nádorů prsu s 2letým intervalem preventivních mammografií existují až 2 % rizika intervalových karcinomů vzniklých ve 2letém období mezi dvěma mammografiemi, které by zkrácení intervalu na jeden rok patrně podchytilo a je-

jich riziko snížilo. Zatížilo by však již neúměrně systém i statisíce pacientek zdvojnásobeným počtem zbytečných vyšetření. Máme-li do medicíny zavádět prospěšné a nezbytné inovace, musíme na druhé straně opouštět postupy málo prospěšné a zbytečné, zejména máme-li pro to dostatek argumentů i z tuzemské evidence.

### Závěr

Na základě našich zjištění z tuzemské databáze NOR i ze závěrů několika citovaných zahraničních studií se jeví, že není smysluplné provádět scintigrafii skeletu rutinně všem pacientkám s časným karcinomem prsu ve stadiu T1N0M0. Už vůbec není důvod trvat na jejím provedení předoperačně a případně termín operace odkládat až po jejím provedení.

Scintigrafii skeletu bychom v tomto časném a operačně potvrzeném stadiu měli dále provádět jen u žen s bolestivou skeletální symptomatologií. Možná také v případech *triple* negativních invazivních karcinomů s genotypem ER-, PgR- a HER2-, který odpovídá prognosticky nepříznivým a časně metastazujícím basal cell-like karcinomům. Na druhé straně do skeletu metastazují spíše nádory vybavené hormonálními receptory typu *luminal A a B*.

Za zvážení stojí také provedení scintigrafie v případě karcinomů špatně dife-

rencovaných a anaplastických G III–G IV, kde je riziko metastazování více než 2násobné oproti nádorům dobře a středně diferencovaným G I–G II. Ovšem i v těchto rizikovějších případech je pravděpodobnost časného metastazování do skeletu velmi nízká a nepřesahuje jen asi 0,6 %.

I při tomto vyšším relativním riziku tedy zároveň platí, že přes 99 % žen s T1N0 je rutinní scintigrafií skeletu vyšetřováno a zatěžováno zbytečně, což znamená i zátěž zdravotního systému zbytečnými činnostmi a náklady.

### Literatura

1. Berman AT, Thukral AD, Hwang WT et al. Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(2): 88–94.
2. Piffer S, Amichetti M, Valentini A. Skeletal scintigraphy and physical examination in the staging of early breast cancer. *Acta Oncol* 1988; 27(1): 21–24.
3. Crivello ML, Ruth K, Sigurdson ER et al. Advanced imaging modalities in early stage breast cancer: preoperative use in the United States Medicare population. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(1): 102–110.
4. de la Cueva L, Liévano P, Navarro P et al. Indication for bone scans in early breast cancer staging. *Rev Esp Med Nucl* 2009; 28(6): 273–277.
5. Morris PG, O'Connor M, O'Rafferty C et al. The excessive cost of baseline diagnostic imaging in early breast cancer. *Ir Med J* 2009; 102(5): 149–152.
6. Rosa Mendoza ES, Moreno E, Caguioa PB. Predictors of early distant metastasis in women with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(4): 645–652.
7. Lee YT. Bone scanning in patients with early breast carcinoma: should it be a routine staging procedure? *Cancer* 1981, 47(3): 486–495.

PRVNÍ  
 KVALITNÍ  
 DOSTUPNÝ

EGIS Biologicals