

POZNÁMKY K RECENTNÍM PŘÍSTUPŮM K PŘEDOPERAČNÍMU STANOVENÍ STAGINGU A KLINICKÉHO STADIA KARCINOMU PRSU

COMMENTS TO THE RECENT APPROACHES IN THE ASSESSMENT OF STAGING
AND CLINICAL STADIUM IN THE BREAST CARCINOMA

přehledový článek

Jiří Ferda

Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN, Plzeň

Přijato: 15. 9. 2017.

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN
alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZ ČR 00669806
Fakultní nemocnice v Plzni a projektem výzkumu Univerzity Karlovy – PROGRES q39.

Hlavní stanovisko práce

Klinický staging zobrazovacími metodami, zejména magnetickou rezonancí a hybridními metodami je přínosný před rozhodnutím o terapii přínosný zejména triple negativních karcinomů a HER2/neu pozitivních tumorů.

SOUHRN

Ferda J. Poznámky k recentním přístupům k předoperačnímu stanovení stagingu a klinického stadia karcinomu prsu

Nová verze TNM klasifikace karcinomu prsu přináší k hodnocení morfologickému i hodnocení biologické povahy karcinomu prsu. V současnosti není možné chápat karcinom prsu jako homogenní diagnózu, ale jako skupinu heterogenně se chovajících nádorů. Klinický staging zobrazovacími metodami, zejména magnetickou rezonancí a hybridními metodami je přínosný před rozhodnutím o terapii přínosný zejména triple negativních karcinomů a HER2/neu pozitivních tumorů.

Klíčová slova: karcinom prsu, staging, hybridní metody, magnetická rezonance.

Major statement

Clinical staging using magnetic resonance imaging or hybrid imaging is advantageous when the tumors are exhibiting higher aggressivity as triple negative or HER2/neu positive.

SUMMARY

Ferda J. Comments to the recent approaches in the assessment of staging and clinical stadium in the breast carcinoma

New edition of TNM classification of breast carcinoma has introduced the assessment of the biological behavior additionally to the morphological assessments. It is not possible to think about the breast carcinoma like about homogenous diagnosis, but the group of heterogenous tumors. Clinical staging using magnetic resonance imaging or hybrid imaging is advantageous when the tumors are exhibiting higher aggressivity as triple negative or HER2/neu positive.

Key words: breast carcinoma, staging, hybrid imaging, magnetic resonance.

ÚVOD

Karcinom prsu je nejčasnějším maligním onemocněním v ženské populaci v Evropě a Severní Americe, jeho incidence přesahuje 30 % a převyšuje v populacích evropského typu incidenci 2–3krát incidenci karcinomu kolorektálního nebo plicního a přibližně 6krát incidenci ovariálního karcinomu. Incidence karcinomu prsu je velice svázána s rozvinu-

tostí dané populace, existuje přímá korelace s příjmem per capitam, a to nejen mezi jednotlivými populacemi, ale i uvnitř jednotlivých populací. U migrujících obyvatel se incidence vyrovnává s většinovou populací během dvou nebo tří následujících generací. Mortalita a pětileté přežití je těsně svázáno s iniciačním stagingem onemocnění.

VÝVOJ POHLEDU NA BIOLOGII KARCINOMU PRSU (1)

Během poslední dekády došlo ve studiu biologie karcinomu prsu k mnoha zásadním objevům, které při aplikaci poznatků do klinické praxe mají mimořádný vliv na stanovení prognózy a volbu postupu léčby. V současnosti je třeba pohlížet na karcinom prsu jako na skupinu onemocnění a nikoliv jako na onemocnění jediné diagnózy. Pokroky v molekulární diagnostice a především v molekulární charakteristice spolu s analýzami vývoje onemocnění vyvrátily opodstatnění nahlížet na karcinom prsu jako na jedinou diagnózu s několika variantami chování. V nynější klasifikaci je za karcinom prsu označováno onemocnění, které vychází z epitelální tkáně prsní žlázy, ale jednotlivé typy se velice výrazně liší ve svém charakteru vývoje onemocnění – typu růstu, typu a doby diseminace, ale také různým stupněm a možností odpovědi na jednotlivé typy protinádorové léčby. Jednotlivé nádory prsu se odlišují navíc i charakterem rekurence, jejím načasování a průběhu onemocnění jako celku.

Převratnými objevy v rozpoznávání jednotlivých typů karcinomu prsu byly poznatky o přítomnosti receptorů a jejich vliv na prognózu a současně rozpoznání ovlivnění chování nádoru receptorově cílenou protinádorovou terapií. Analýzou vývoje onemocnění u nádorů s odlišným receptorovým vybavením v závislosti na použité léčbě i v závislosti na iniciálním anatomickém rozsahu onemocnění byly zjištěny velice výrazné rozdíly v souvislostech jak odpovědi na terapii, tak v souvislostech s načasováním léčby medikamentózní a resekcí výkonu. Cílem intenzivního zkoumání byly především zejména hormonální estrogenové a progesteronové receptory, dále receptory ze skupiny epidermálního růstového faktoru (EGFR) – tyrosin-protein-kinázy erbB-2 (HER2/neu – human epidermal growth factor receptor 2), zejména overexprese nebo amplifikace genu pro HER2. Ukázalo se, že pouhý anatomický pohled na TNM klasifikaci je bez přihlídnutí k biologii jednoho každého nádoru nedostačující. Tyto moderní poznatky z biologie karcinomu prsu se odrážejí v aktuálním systému TNM klasifikace, respektive v 8. revizi AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Je třeba tedy opustit pohled na vývoj onemocnění karcinomu prsu, který se opírá o zkušenosti z konce 19. století, kdy Halstedem prováděná mastektomie s teritoriální lymfadenektomií odrazila konvenční pohled na karcinom prsu jako na onemocnění, které začíná jako nádorové onemocnění prsu a dále postupuje jeho šíření směrem axilární lymfatické drenáže a že metastatický proces v regionálních uzlinách je předstupněm vzdálené diseminace. Tento pohled na kurativní úlohu chirurgické léčby a její omezený vliv na prognózu u pozdních stadií přetrvával až do konce padesátých let 20. století. Nebylo totiž možné použít kurativní léčby, která by byla alternativou k chirurgickému odstranění nádorové tkáně. Postupně byl tento halstedtiánský pohled na diseminaci onemocnění překonán. Teorie systémové diseminace nerespektující stupňovitou progresi byla potvrzena účinností adjuvantní systémové léčby. Postupně pokroky v léčbě vedly k možnostem minimalizace rozsahu chirurgického výkonu při resekcích výkonech, současně s možností minimalizovat i rozsah resekcí spádových uzlin. K omezení lymfadenektomií přispělo zavedení techniky sentinelové

biopsie a sentinelové resekcce do kurativních schémat chirurgické léčby u karcinomu prsu. Mezi dalšími následky poznání v minulých dekádách bylo zefektivnění radiační terapie, rozpoznání úlohy časné adjuvantní terapie a zejména zavedení neoadjuvantní terapie předstupující před chirurgickou léčbou u technicky operabilních objemnějších nebo lokálně pokročilých nádorů.

TYPOLOGIE KARCINOMU PRSU

Nový progresivní pohled na biologii karcinomu prsu zahrnuje tedy nejen anatomickou rovinu, ale také hormonální a receptorový status, histologický grading a proliferační aktivitu karcinomu prsu. Dlouhá desetiletí již byla známa skutečnost, že progresa a celková prognóza onemocnění je u nádorů s přítomností estrogenových receptorů mnohem příznivější než u těch onemocnění, kde karcinom prsu estrogenové receptory postrádá. Avšak starší statistiky postrádají možnost analýzy dalších biomarkerů. V současnosti je možné až od roku 2010 stanovit pomocí statistické analýzy vztah dalších markerů k vývoji onemocnění – tedy HER2-neu, grading a také proliferační aktivity stanovené na základě imunohistochemického hodnocení použitím markeru proliferace Ki67.

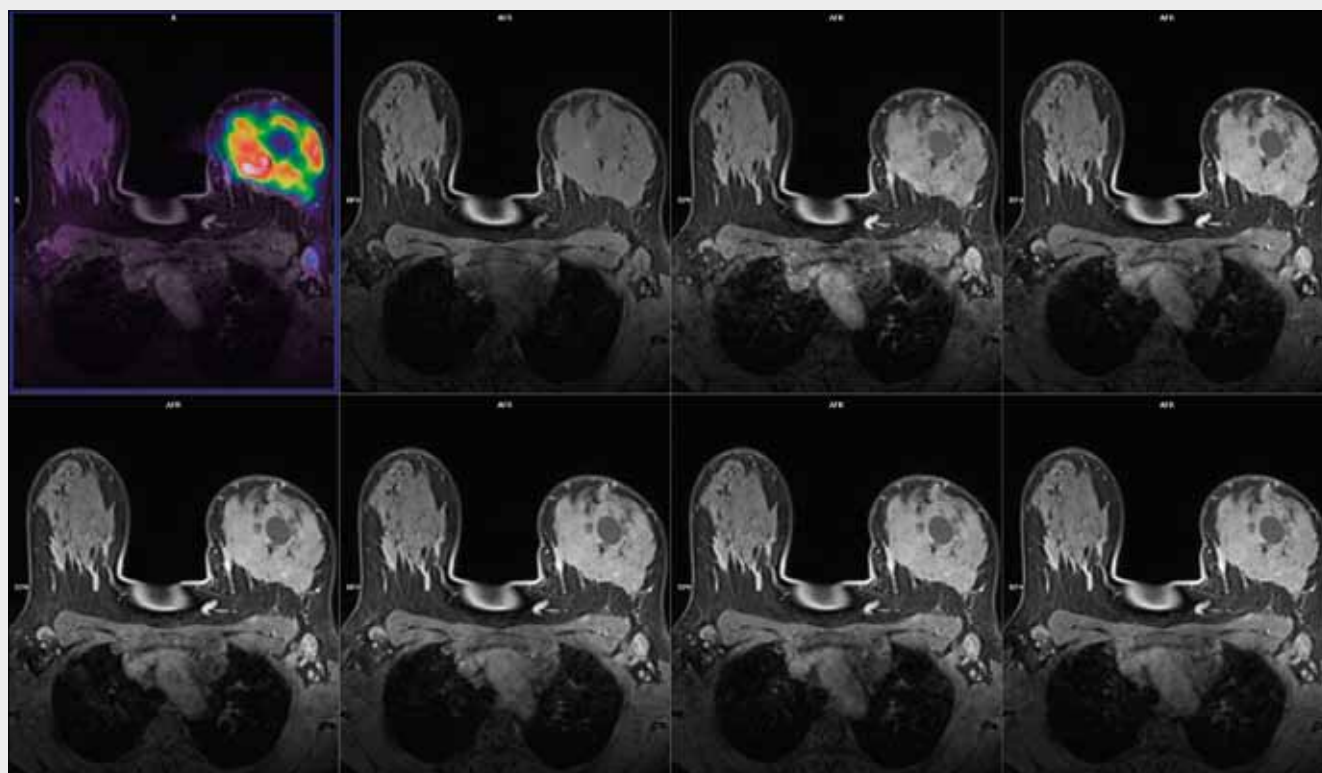
V posledním desetiletí byla přijata koncepce biologických intrinzických subtypů, jejichž vydělení vede k odlišnému vedení léčby karcinomu prsu. Jedná se o následující tři základní subtypy karcinomu prsu

1. hormon pozitivní – ER a PR pozitivní, Her2/neu negativní (luminal type)
2. HER2/neu amplifikovaný anebo overexprimující karcinom prsu
3. hormon negativní, HER2/neu negativní (triple negativní) karcinom prsu

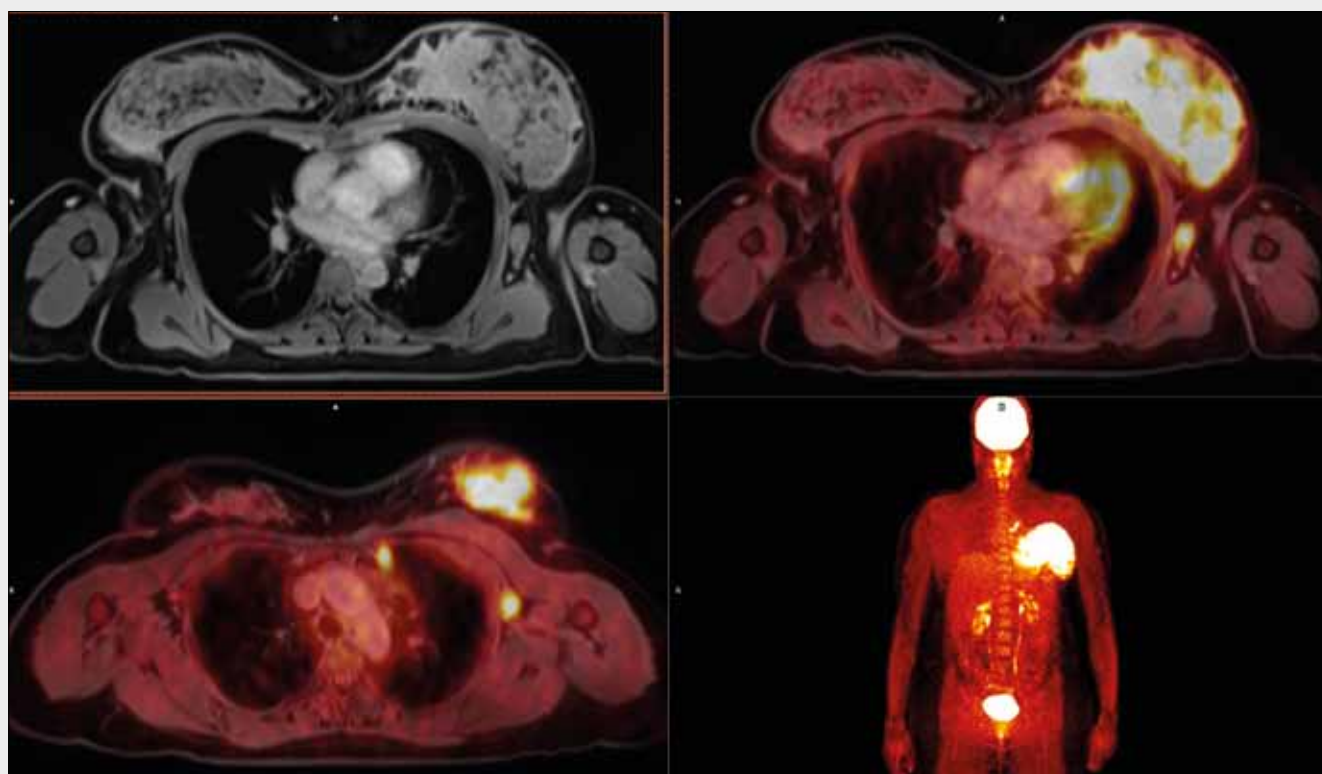
Ve smyslu možnosti předpovědi odpovědi na jednotlivé typy protinádorové léčby jsou karcinomy prsu děleny na jednotlivé klinické skupiny. Tzv. luminal like nádory jsou takové, které se vyznačují pozitivitou estrogenových a progesteronových receptorů (ER, PR pozitivní), naopak receptor HER2 je u nádoru negativní. Ve skupině jsou přítomny luminal A-like a luminal B-like.

Luminal A-like karcinom prsu je nádor s vysokým zastoupením hormonálních receptorů a s nízkou proliferací (high receptor low proliferation). Jde o nádory typicky s nízkou úrovní proliferace, stanovenou pomocí positivity Ki-67 a mají grade 1 a grade 2 dle Nottinghamské klasifikace. Mají zpravidla příznivou prognózu. Luminal A-like jsou obvykle dobře diferencované duktální invazivní karcinomy nebo tubulární, kribiformní nebo mucinózní karcinomy – je u nich špatná odpověď na konvenční chemoterapii, ale excelentní odpověď na hormonální – antiestrogenní terapii. V zobrazení hybridními metodami, je pro tyto nádory charakteristická relativně nízká úroveň akumulace ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (2–4), nádory jsou relativně méně buněčné s nižší úrovní restrikce difuze. U menších nádorů jsou vzácně přítomny vzdálené metastázy.

Luminal B-like karcinom je nazýván také „low receptor high proliferation“, charakteristicky se jedná o tumory grade 3, jejich odpověď na terapii je výrazně nižší než u Luminal A-like typu. Luminal B-like lépe reaguje na konvenční chemoterapii, hůře na endokrinní.



▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B

Obr. 1. **Triple negativní inflamatorní gestační duktální invazivní karcinom u 36leté ženy, T4dN3cM0, klinické stadium IIIC.** A – cílené zobrazení prsu pomocí PET/MR; B – PET/MR zobrazení hrudníku a MIP zobrazení celého trupu

Fig. 1. **Triple negative inflammatory gestational ductal invasive carcinoma in 36 years old woman, T4dN2cM0, clinical stage IIIC.** A – targeted breast PET/MRI; B – PET/MR of the chest level and MIP image of the whole trunk

HER2 like nebo „HER enriched“ – HER2/neu pozitivní a pozitivní i negativní u něj mohou být estrogenové i progesteronové receptory, jelikož exprese HER2/neu genu je in-

verzivně spřažena s expresí genu pro PR a ER. U HER2/neu pozitivních karcinomů se obecně jedná o nádory grade 3. HER2 like byl před zavedením HER2 specifické terapie nej-

více agresivní, vyznačoval se nejvyšší mortalitou, nejkratším přežitím, se správným použitím anti-HER2 terapie se nyní objevuje výrazně vyšší přežití. Ačkoliv se před zavedením inhibitoru receptoru trastuzumabu (Herceptin) jednalo o nádory s nejhorší prognózou, dnes jde o nádory s lepší prognózou, než je karcinom triple negativní. Nádory mívají vyšší úroveň oxidativní glykolýzy, u větších nádorů jsou často prokazatelné vícečetné vzdálené metastázy.

Basal-like neboli **triple-negativní** je karcinom zpravidla grade 3, který postrádá estrogenové receptory, receptory progesteronové i HER2/neu. Basal-like vychází z myoepiteliálních buněk, má v současnosti nejvyšší mortalitu a nejproblematictější odpověď na terapii. Naopak je účinná konvenční chemoterapie, která je využívána u stadií IIIB a výše často jako neoadjuvantní. Typicky jde o nádory s vysokou úrovní neovaskularizace s vysokou mírou syčení kontrastní látkou, vysokou permeabilitou, ale i relaxací kontrastní látky ze tkání, dále vysokou buněčností (a odpovídající restrikcí difuze). Konečně jde o typicky vysoce metabolicky aktivní karcinomy s vysokou úrovní akumulace ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (2–4). Častým jevem je časná diseminace do uzlin i u nádorů velikosti T1 a T2, a to často mimo axilární etáže. U těchto nádorů je neúčinná jak terapie trastuzumabem i antiestrogenní hormonální terapie. U nádorů velikosti T2 i T3 není vzácná ani vzdálená diseminace v čase stanovení diagnózy.

Ve smyslu odpovědi na antiestrogenní léčbu jsou sestupně odpovídající nádory: 1. ER pozitivní a současně PR pozitivní, 2. ER pozitivní a PR negativní, 3. ER negativní a PR pozitivní, 4. ER negativní a současně PR negativní. Současně je znám také mnohem komplexnější vztah jednotlivých receptorů – karcinomy HER2/neu pozitivní s ER pozitivitou jsou mnohem méně citlivé na terapii antiestrogenní terapii tamoxifenem.

ANATOMICKÝ TNM STAGING KARCINOMU PRSU (1)

Aktuální pohled na TNM klasifikaci jako komplex anatomické a histologické charakteristiky onemocnění má několik velmi důležitých důsledků pro terapii karcinomu prsu. Možnost odlišit skupiny onemocnění, která mají příznivou prognózu, od onemocnění s nepříznivou a současně možnost posoudit účinnost nebo rezistenci k určitému typu systémové léčby má významné konsekvence v péči o konkrétní nemocné. Lze říci, že jde o momenty s kritickým významem pro volbu účinného léčebného postupu. Ačkoliv anatomické TNM zařazení nádoru na začátku terapie má stále stěžejní vliv na prognózu onemocnění, není možné iniciovat léčbu bez znalosti hormonálního statusu tkáně a bez znalosti statusu HER2/neu receptoru. Neboť základní terapeutické postupy musí zahrnovat rozhodnutí, zda nasadit endokrinní (antiestrogenní léčbu) nebo anti-HER2/neu léčbu trastuzumabem.

V době, kdy jsou pomocí screeningových programů detekovány invazivní nádory velmi malé velikosti, kdy je více možné použít limitované zachovné výkony, kdy jsou prováděny omezené výkony v oblasti axilárních uzlin, vyvstává do popředí otázka také multicentricity nádorů, jejich skutečného rozsahu v prsu ve vztahu k resekcím okrajům. Toto jsou důvody, proč je také nutné dále se zabývat i skutečnou velikostí nádoru ve smyslu T stagingu a skutečným rozsahem uzlinov-

Tab. 1. **T staging**

Table 1. **T staging**

T1a	1–5 mm
T1b	6–10 mm
T1c	11–20 mm
T2	21–50 mm
T3	nad 50 mm
T4a	jakákoliv velikost s invazí do hrudní stěny, kdy invazí do hrudní stěny není adherence, fixace nebo invaze do m. pectoralis maior
T4b	edém kůže typu peau d'orange a/nebo ulcerace a/nebo kožní satelitní noduly
T4c	současně T4a a T4b
T4d	inflamatorní karcinom – nádor s rychlým rozvojem, s přímou invazí do dermis, erytémem a edémem typů peau d'orange s postižením minimálně třetiny prsu, diagnóza je klinická s tím, že období od prvních příznaků příznaků do diagnózy méně než 6 měsíců, nevztahuje se o pomalu se rozvíjející zanedbané případy s ulcerací a kožními projevy.

Pozn.: Klasifikace mnohočetných tumorů se provádí separátně u každého z nádorů, velikosti lze počítat jen u nádorů zřetelně se vyskytujících na jediné větvi ductálního stromu.

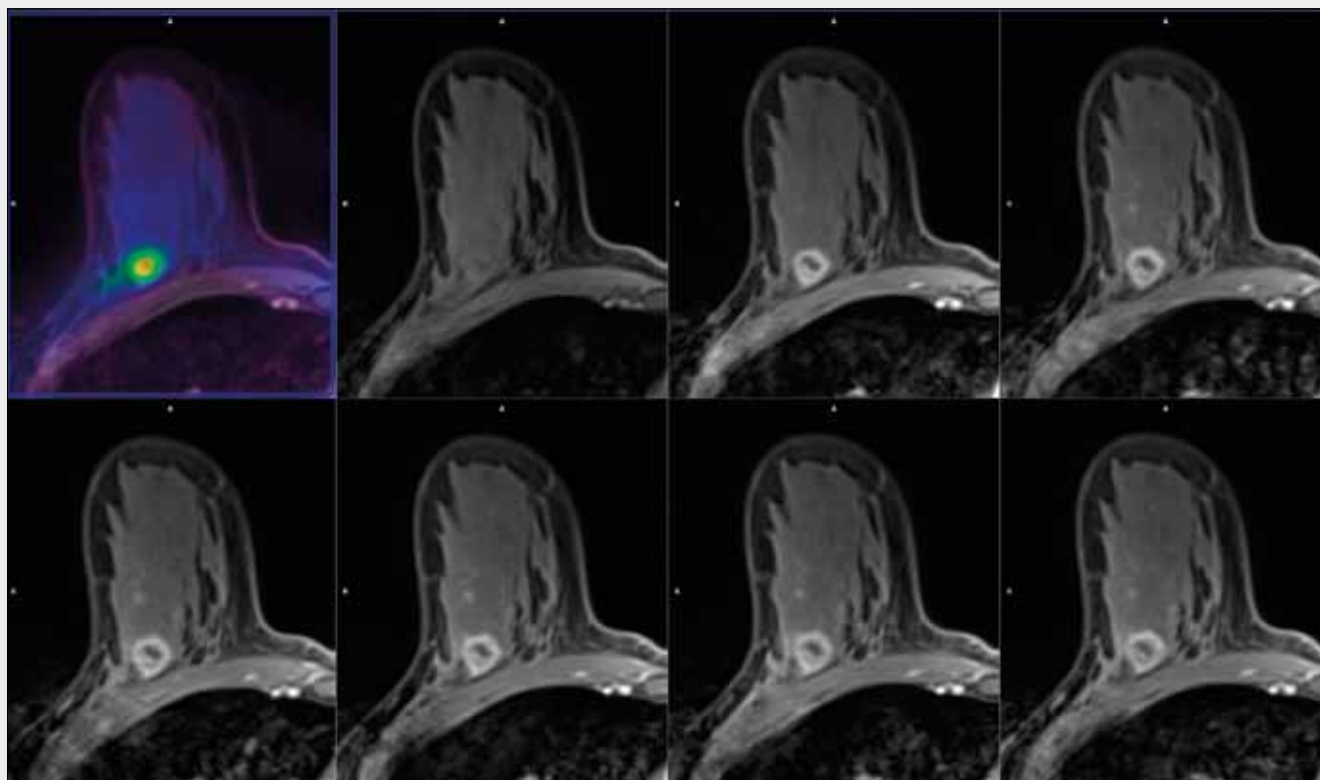
vého postižení ve smyslu distribuce uzlin a zejména odhalení všech skutečných mizných uzlin podezřelých z metastatického postižení, nejen detekcí spádovosti.

T velikost nádoru je dána především exaktním změřením a dokumentováním největšího rozměru ložiska. Pokud je nádorové ložisko zobrazeno mamograficky, ultrazukovým vyšetřením i magnetickou rezonancí, je vždy upřednostněn rozměr získaný pomocí magnetické rezonance, kdy sám tento rozměr je určující. Velikost musí být udávána v nejbližší velikosti milimetru. Měření největšího rozměru určuje velikost T (T1 až T3) s výjimkou T4 velikosti nádoru. Důležitou otázkou, která dosud není zcela jednoznačně vyřešena, je stanovení T velikosti u mnohočetného nádoru v prsu. Jen takové mnohočetné nádory, které jsou jednoznačně v distribuci jednoho stromu mlékovodu, je možné hodnotit jako součet velikostí jednotlivých uzlů. Tyto uzly by měly mít také společné charakteristiky v zobrazení a histologicky by mělo jít o shodný typ nádoru – tedy ve smyslu ductální nebo lobulární karcinom. Jako T4a je označován nádor, který vrůstá do stěny hrudní (mimo naléhání nebo vrůstání do m. pectoralis maior), T4b přítomnost satelitních ložisek, peau d'orange, ulcerace, nebo satelitní uzel – a to takové poškození, které nezapadá do kategorie inflamatorního karcinomu prsu. U velikosti T4c jde o kombinaci obou postižení hrudní stěny a kůže, jako samostatná kategorie T4d je vydělen takzvaný inflamatorní karcinom prsu. Klinicko-patologická jednotka s difuzním erytémem prsu a edémem typu peau d'orange postihující

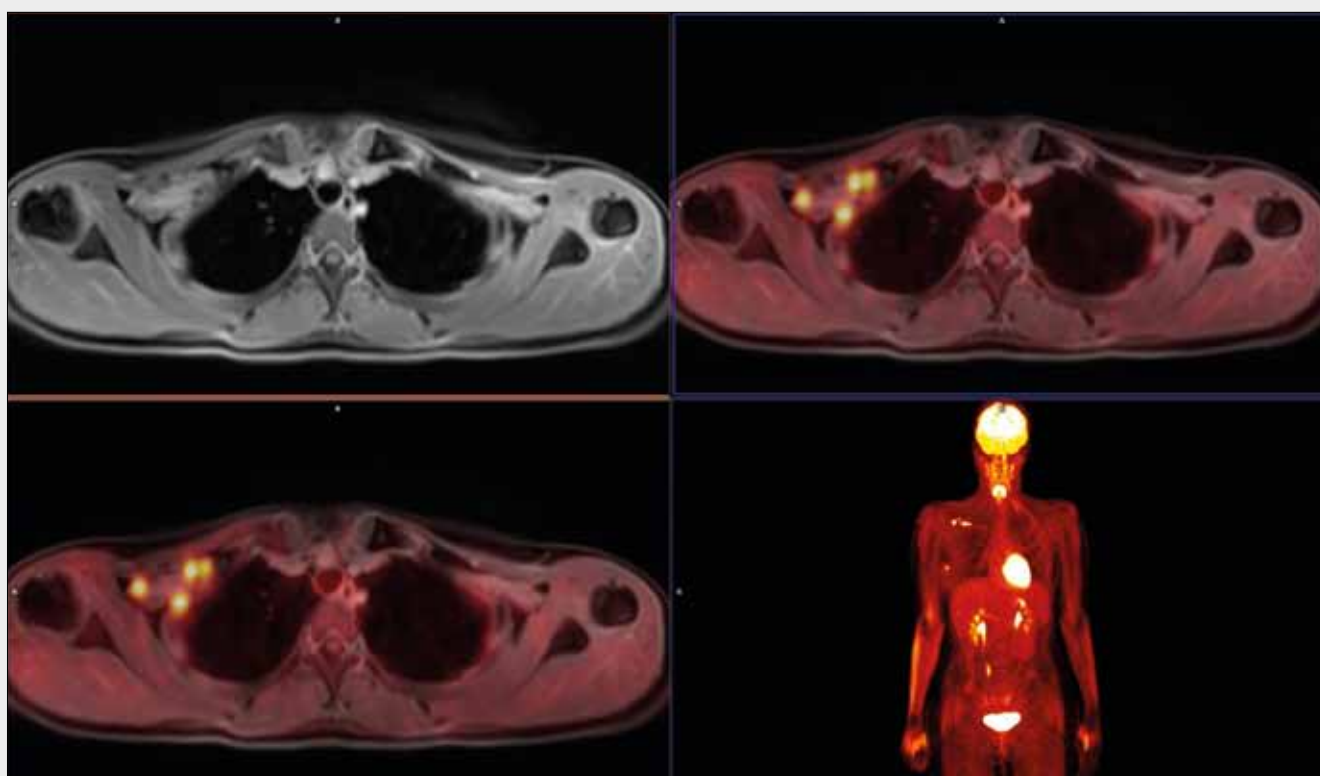
Tab. 2. **N staging**

Table 2. **N staging**

N1	klinicky mobilní ipsilaterální axilární uzliny úrovně I (laterálně od okraje m. pectoralis minor) a/nebo úrovně II (střední axilární uzliny v úrovni m. pectoralis minor)
N2a	klinicky fixované nebo splývající ipsilaterální axilární uzliny úrovně I a II
N2b	izolované postižená skupina ipsilaterálních vnitřních mamárních uzlin
N3a	izolované postižení ipsilaterální infraklavikulárních uzlin (axilární uzliny úrovně III)
N3b	současně ipsilaterální postižení uzlin axilárních (úroveň I a/nebo II) a uzlin vnitřních mamárních
N3c	postižení supraklavikulárních uzlin



▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B

Obr. 2. Triple negativní duktální invazivní karcinom u 30leté ženy s pozitivitou genu BRCA1, T1cN3aM0, klinické stadium IIIC. A – cílené zobrazení prsu pomocí PET/MR; B – PET/MR zobrazení hrudníku a MIP zobrazení celého trupu

Fig. 2. Triple negative ductal invasive carcinoma in 30 years old woman bearing the gene BRCA1, T1cN3aM0, clinical stage IIIC. A – targeted breast PET/MRI; B – PET/MR of the chest level and MIP image of the whole trunk

třetinu a více prsu je primárně klinickou diagnózu, kdy při zobrazení je přítomen edém prsní tkáně, současně přítomný nádor, ale pro potvrzení diagnózy inflamatorního karcinomu

je nutné histologické prokázání nádorových embolů v kožní lymfatické soustavě, a to současně s klinicky patrnými změnami v kůži. Charakteristickou známkou inflamatorního karcinomu je

rychlý vývoj – méně než 6 měsíců od prvních příznaků, kdy nejde o lokálně pokročilé nádory, které se projevují v pozdním stadiu onemocnění.

Důležitou otázkou je: Kdy není nutné systematické pátrání po metastázách (1–7)? Jsou to nemocné, které mají normální krevní testy a T1 nebo T2 a současně N0. Pátrání po metastázách je avšak vhodné vždy, když jde o klinické stadium III nebo podezření na něj (jedno zda klinicky, nebo patologicky). Není jednoznačné, jde-li o všechny T2N1 nemocné. U stadií I–IIB má smysl staging jen, jsou-li přítomny následující patologické nálezy: elevace ALP a lokalizovaná bolest kosti, abnormální jaterní funkce, abnormální fyzikální vyšetření, nebo jsou-li přítomny plicní příznaky. Doporučovány jsou dle AJCC pak kostní scintigrafie, CT břicha a/nebo CT hrudníku. Pro nemocné klinického stadia IIIA by měly být CT břicha, CT hrudníku a scintigrafie provedeny vždy. U stadia IIB a vyššího by měl být screening diseminace proveden pomocí ¹⁸F-FDG-PET.

Výčtem příznaků a následujících vyšetření je zřejmé, že ve-lice efektivním může být provedení vyšetření pomocí PET/CT nebo PET/MRI, a to od podezření, že by se mohlo jednat o klinické stadium IIIA. Jaké jsou tumory IIIA? Jde o triple-negativní tumory jakékoliv T velikosti s klinicky pozitivní uzlinou nebo uzlinou podezřelou z metastázy při ultrasonografickém vyšetření; dále jakékoliv nádory T3 a vyšší velikosti, jakýkoliv triple negativní tumor, jakýkoliv HER2 negativní a současně ER pozitivní dosahující grade 3. Pro aktivní pátrání po metastázách jsou jednoznačně indikované nádory v klinickém stadiu IIB, tedy triple negativní nádory od velikosti T2N1, T3 velikost nádoru s jakoukoliv receptorovou negativitou, jakékoliv nádory N3. Například postižení axilárních a mamárních uzlin současně již řadí nádor do klinického stadia IIB, proto je otázkou, zda nádory s evidentním postižením axilárních uzlin nevyšetřovat aktivně již hybridními metodami.

DETEKCE A STAGING KARCINOMU PRSU V RIZIKOVÝCH SKUPINÁCH (1)

Vedle stanovení klinického stadia u sporadických karcinomů prsu je třeba věnovat pozornost i detekci karcinomu

prsu v rizikových skupinách s familiárním výskytem nebo u nádorů vázaných na genetické mutace. Z familiárně se vyskytujících karcinomů prsu je kromě typicky se v rodinách vyskytujících se nádorů v přímé horizontální i vertikální linii příbuzenství důležitá familiárně se vyskytující vrozená mutace v TP53 tumorsupresorovém genu na krátkém raménku chromozomu 17 u vzácného syndromu Li-Fraumeni. V devadesátých letech 20. století byly popsány karcinomy prsu vázané na přítomnost mutace BRCA1, které tvoří až 2% všech karcinomů prsu, současně je tato mutace přítomna u cca 3% karcinomu vaječníku. Významnými skupinami nemocných jsou také ženy, které prodělaly Hodgkinův lymfom a při jeho léčbě podstoupily terapeutické ozáření v oblasti hrudníku. U těchto rizikových skupin je třeba zdůraznit výjimečnou úlohu diagnostiky pomocí magnetické rezonance již ve věku hluboko pod věkovou hranici mamografického screeningu. U nosiček BRCA1 a BRCA 2 se ukazuje, že racionálním přístupem je časné zařazení magnetické rezonance do screeningu od 25 do 45 let magnetickou rezonancí a u TP53 mutace již od 20 let věku, neboť senzitivita magnetické rezonance pro detekci karcinomu prsu je v těchto skupinách 77% – ve srovnání se senzitivitou mamografie jen kolem 40%. Význam časné detekce karcinomů v těchto skupinách je zdůrazněn častou přítomností karcinomů grade 3 a karcinomů s nepříznivým receptorovým profilem, které obecně mají tendenci k rychlému růstu a časné diseminaci.

ZÁVĚR

Nasazení magnetické rezonance a hybridních metod do rutinního algoritmu stanovení klinického stadia vyžadují nová léčebná schémata u nádorů s různou biologickou povahou, vyžaduje sice významné změny v logistice diagnostického zobrazování, ale může mít významné dopady na zkvalitnění péče o jednotlivé konkrétní pacientky. Individualizovaný přístup je zásadním příklonem k personalizované péči o nemocné s jasným cílem zvýšení pětiletého přežití zejména zefektivněním terapie u agresivních typů karcinomu prsu.

LITERATURA

1. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Giuliano A. Breast, in AJCC Cancer Manual Staging. Chicago: Springer and AJCC; 589–647.
2. Catalano OA, Daye D, Signore A, Iannace C, Vangel M, Luongo A, Catalano M, Filomena M, Mansi L, Soricelli A, Salvatore M, Fuin N, Catana C, Mahmood U, Rosen BR. Staging performance of whole-body DWI, PET/CT and PET/MRI in invasive ductal carcinoma of the breast. *Int J Oncol* 2017; 51(1): 281–288.
3. Kim SY, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Kim MJ. Is Pre-Operative Axillary Staging with Ultrasound and Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Reliable in Invasive Lobular Carcinoma of the Breast? *Ultrasound Med Biol* 2016; 42(6): 1263–1272.
4. Jung NY, Kim SH, Kim SH, Seo YY, Oh JK, Choi HS, You WJ. Effectiveness of Breast MRI and (18)F-FDG PET/CT for the Preoperative Staging of Invasive Lobular Carcinoma versus Ductal Carcinoma. *J Breast Cancer* 2015; 18(1): 63–72.
5. van Steenbergen LN, Voogd AC, Roukema JA, Louwman WJ, Duijm LE, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Time trends and inter-hospital variation in treatment and axillary staging of patients with ductal carcinoma in situ of the breast in the era of screening in Southern Netherlands. *Breast* 2014; 23(1): 63–68.
6. Mittal BR, Manohar K, Kashyap R, Bhat-tacharya A, Singh B, Singh G. The role of (18)F-FDG PET/CT in initial staging of patients with locally advanced breast carcinoma with an emphasis on M staging. *Hell J Nucl Med* 2011; 14(2): 135–139.
7. Kim H, Han W, Moon HG, Min J, Ahn SK, Kim TY, Im SA, Oh DY, Han SW, Chie EK, Ha SW, Noh DY. The value of preoperative staging chest computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis in patients with primary breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(3): 637–641.