



Preguntas frecuentes sobre el carcinoma lobulillar invasivo

Publicado en 2018; actualizado el 1/26/2023

Estas preguntas frecuentes se ofrecen solo con fines informativos y educativos, para ayudar a los pacientes y cuidadores a informarse sobre el cáncer de seno lobulillar. Cabe señalar que las respuestas brindadas en este documento reflejan la opinión predominante en los EE. UU. La información no pretende reemplazar el asesoramiento y la información que los pacientes reciben por parte de los proveedores de atención médica. Se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos para mejorar los resultados de los tratamientos sistémicos, como el tratamiento endocrino, la quimioterapia, las inmunoterapias, el diagnóstico por imágenes y los tratamientos dirigidos, así como para las posibles terapias dirigidas o inmunoterapias futuras que podrían ofrecer mejores resultados a largo plazo para los pacientes con carcinoma lobulillar invasivo (ILC). Puede obtener más información sobre las prioridades de investigación del ILC por parte de la Alianza contra el Cáncer de Seno Lobulillar (LBCA) haciendo clic en este enlace.

PREGUNTAS FRECUENTES GENERALES SOBRE EL CARCINOMA LOBULILLAR

1. ¿Qué es el carcinoma lobulillar invasivo (o infiltrante) (ILC) y por qué es único?

El carcinoma lobulillar invasivo (ILC) es el segundo subtipo histológico más frecuente de cáncer de seno después del carcinoma ductal invasivo (IDC), que también se conoce como carcinoma ductal invasivo de ningún tipo especial (IDC/NST). El ILC es con frecuencia un cáncer proliferativo de bajo grado e indolente, lo que significa que las células cancerosas se parecen más a las células normales y el cáncer tiende a crecer y propagarse lentamente. Al igual que la mayoría de los cánceres de seno, el ILC tiende a ser un cáncer positivo para receptores de estrógeno (ER), positivo para receptores de progesterona (PR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). En ocasiones, el ILC puede ser triple negativo (sin expresión del ER, PR y HER2) o positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2+), pero esto poco frecuente. Es evidente que el comportamiento clínico y las características moleculares del ILC son distintos a los del IDC.^{1, 2, 3} Una de las características importantes del ILC es la pérdida de la capacidad de las células cancerosas para «unirse», lo que se conoce como «adhesión celular». La falta de adhesión celular significa que el ILC no forma una masa como lo hacen otros tipos de tumores de cáncer de seno como el IDC/NST. Más bien, los tumores pueden crecer en lo que se denomina una forma «difusamente infiltrante» o, más sencillamente, como filas de células separadas. En el ILC, la incapacidad de las células para mantenerse unidas se debe a la pérdida de una proteína funcional denominada E-cadherina.^{4, 5} La pérdida de la E-cadherina se debe, con frecuencia, a una mutación inactiva en el gen *CDH1*. La forma en que los tumores ILC crecen puede dificultar su palpación en el examen, la obtención de imágenes y el diagnóstico.^{1, 3, 6} Por lo tanto, los tumores pueden ser más grandes o estar más avanzados en el momento del diagnóstico. Además, existen otras características moleculares que son más prevalentes o menos frecuentes en el ILC en comparación con el IDC.^{7, 8}

2. ¿Qué tan común es el ILC?

El ILC es el segundo tipo histológico más común de cáncer de seno diagnosticado, que representa alrededor del 10-15 % de todos los cánceres de seno.⁹ Se estima que cada año se diagnostican 43,000 casos nuevos de ILC.¹⁰ El ILC afecta a más mujeres que los cánceres de riñón, cerebro, páncreas, hígado u ovarios.¹¹ La incidencia de todos los tipos de cáncer de seno ha aumentado un 0.5 % anual desde 2004.¹²

3. ¿Cuáles son los diferentes subtipos del ILC?

El ILC clásico es el subtipo más común de cáncer de seno lobulillar, pero existen otros subtipos de ILC como el ILC pleomórfico (menos del 5 % de los ILC),¹³ que con frecuencia tiene un índice de proliferación (Ki67) aumentado y un grado más alto, lo que significa que el cáncer crece de manera más rápida y agresiva que el ILC clásico. El ILC pleomórfico también presenta menos positividad de receptores hormonales y mayor sobreexpresión (positividad) del HER2 que el ILC clásico. Otros subtipos de ILC menos comunes incluyen el tubulolobular, sólido y alveolar, que tienen diferentes características celulares y microscópicas.²

4. ¿En qué se diferencia el ILC del IDC/NST (carcinoma ductal invasivo) más común?

El IDC/NST es el tipo más común de cáncer de seno. Las células cancerosas del IDC/NST tienen un aspecto, una actividad tumoral y una biología/un comportamiento diferentes que las del ILC. A diferencia del ILC, la mayoría de los tumores IDC/NST expresan la E-cadherina y tienden a formar un bulto en el seno. Algunos pacientes con ILC metastásico pueden tener una mayor probabilidad de que la metástasis se desplace a sitios de órganos que son menos frecuentes que los sitios a los que hacen metástasis los IDC/NST, como el tracto gastrointestinal.¹⁴ Los pacientes con ILC tienden a ser adultos mayores, presentan tumores de mayor tamaño en el momento del diagnóstico, se encuentran en un estadio más avanzado y tienen una mayor cantidad de ganglios positivos. Estas características únicas del ILC presentan desafíos en el diagnóstico inicial, el diagnóstico por imágenes para la determinación de los estadios y la inscripción en los ensayos clínicos.

5. ¿En qué se diferencia el ILC del IDC/NST en términos de supervivencia a largo plazo?

Aunque los tumores ILC primarios pueden ser de menor grado y proliferación en comparación con los tumores IDC/NST, aún pueden reaparecer después del tratamiento inicial. Los estudios recientes sugieren una mayor probabilidad de recurrencia tardía después de cinco años en pacientes con ILC en comparación con aquellos con IDC/NST. Hay algunos estudios que indican que algunos pacientes con ILC pueden tener una tasa de supervivencia ligeramente menor en comparación con los pacientes con IDC/NST, pero todavía no hay estudios que indiquen específicamente a qué subpoblaciones de pacientes con ILC se aplica esto.^{15, 16}

6. ¿Cuáles son las características físicas del ILC?

Los síntomas del ILC primario en el seno pueden variar desde ningún síntoma hasta cambios visibles en el tejido mamario. En el autoexamen, el ILC puede sentirse a veces como una firmeza o masa. Se recomiendan los autoexámenes de rutina para poder sentir/notar los cambios o las diferencias. Se debe evaluar más detenidamente cualquier nueva firmeza o masa. El cáncer de seno, incluido el ILC, puede causar, en ocasiones, un fruncimiento o tirón visual de la piel, un aplanamiento o pezón invertido, un endurecimiento inexplicable de la piel, o un hoyuelo o abolladura visual en el seno. Un seno puede parecer más grande o tener una forma diferente al otro. En ocasiones, la paciente puede presentar un seno encogido porque el tumor tira del tejido que lo rodea. El dolor en los senos es menos frecuente. El ILC puede no detectarse en absoluto en los autoexámenes, incluso cuando el tumor es grande.^{3, 17} Los ganglios linfáticos inflamados pueden palparse o no en la axila (zona debajo del brazo). Si detecta algo sospechoso, informe de inmediato a su médico.

7. ¿Existen factores de riesgo genéticos hereditarios para el ILC?

Mientras que las mutaciones en determinados genes pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de seno, las mutaciones hereditarias específicas en el gen *CDH1* pueden conferir un riesgo de por vida tanto de padecer un ILC como el cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH). La mayoría de los pacientes con ILC no tienen esta mutación y esta es poco frecuente.¹⁸ Con mayor frecuencia, las pacientes pueden ser remitidas para pruebas genéticas en el momento del diagnóstico si existen antecedentes personales o familiares de cáncer de seno,^{19, 20} si las pacientes tienen menos de 50 años de edad en el momento del diagnóstico, y en función de los antecedentes familiares personales y el origen étnico.²¹ Las pacientes con cáncer de seno lobulillar en ambos senos menores de 50 años, o en uno de los senos que tengan antecedentes familiares de cáncer de seno lobulillar y hayan sido diagnosticadas antes de los 45 años, pueden someterse a la prueba específica de la mutación del gen *CDH1*.²² Las mutaciones en otros genes, como *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* y *PALB2*, también aumentan el riesgo de padecer cáncer de seno.²³

8. ¿Qué son la hiperplasia lobulillar atípica (ALH) y el carcinoma lobulillar in situ (CLIS)?

La hiperplasia lobulillar atípica y el CLIS no se consideran cáncer, sin embargo, ambas lesiones están compuestas por células anormales que comparten características de las células cancerosas que se observan en el ILC. La hiperplasia es un crecimiento excesivo de las células. La hiperplasia «atípica» significa que las células tienen un aspecto anormal. En ambas lesiones, las células anormales crecen dentro de los lobulillos (glándulas mamarias) o de los conductos de los senos, pero aún no comenzaron a crecer a través/fuera de la pared de los lobulillos/conductos. El diagnóstico de estas lesiones en los senos se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de seno en cualquiera de los senos. También consideramos estas lesiones como «precursoras no originarias de cáncer de seno invasivo», lo que significa que es posible que las pacientes con ALH o CLIS nunca desarrollen cáncer. Por lo tanto, estos hallazgos patológicos se consideran marcadores de un mayor riesgo de cáncer de seno.²⁴

9. ¿Cuáles son los diferentes subtipos y variantes del CLIS?

El CLIS indica que la paciente presenta un riesgo elevado y puede desarrollar cáncer de seno en cualquiera de los senos (no necesariamente ILC). La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica actualmente tres variantes del CLIS: clásico (CLCIS), florido (FLCIS) y pleomórfico (PLCIS). Estas variantes no invasivas comparten algunas características moleculares con las variantes invasivas del mismo nombre, lo que sugiere un origen celular similar. En muchas instituciones, las pacientes con CLIS clásico no se remiten para la extirpación (es decir, la cirugía) debido a las bajas tasas de avance del estadio (es decir, las bajas probabilidades de convertirse en cáncer invasivo). Se considera que las variantes pleomórfica y florida del CLIS son lesiones genética y biológicamente más avanzadas que el CLIS clásico. Los CLCIS, FLCIS y PLCIS que se diagnostican mediante una biopsia central se tratan, en ocasiones, con una extirpación quirúrgica. Después de la cirugía, el diagnóstico final puede elevarse a cáncer invasivo hasta en un 40 % de estas muestras.²⁵

PREGUNTAS SOBRE LA PATOLOGÍA DEL CÁNCER DE SENO LOBULILLAR

1. ¿Qué significa subtipo histológico?

La histología se refiere a lo que se observa cuando se examinan las células con un microscopio. Los subtipos histológicos son los grupos más pequeños en los que puede dividirse un cáncer, como el ILC, en función de determinadas características observadas con un microscopio.

2. ¿Qué son los receptores importantes en el cáncer de seno?

Los receptores son proteínas que se encuentran en la superficie o el interior de una célula. Estos receptores se adhieren a proteínas muy específicas (ligandos). Algunos ejemplos de receptores importantes en el cáncer de seno son los receptores de estrógeno y progesterona (ER o PR), o el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (también denominado HER2). Cuando los ligandos se unen a los receptores, se producen actividades celulares específicas, como por ejemplo, la estimulación del crecimiento celular o la migración. Cuando las células son «positivas» para el receptor, significa que las células cancerosas expresan una gran cantidad de este receptor. Esto es importante en el cáncer de seno porque un cáncer que es HER2+ o ER+ («positivo») implica que lo más probable es que las células cancerosas respondan (sean eliminadas) a la terapia dirigida contra el HER2 o ER, respectivamente. «Negativo» significa que no responden a la terapia. Si un cáncer es negativo para los receptores hormonales (ER y PR) y negativo para el HER2, se considera cáncer de seno triple negativo (TNBC). La positividad del receptor de andrógeno (AR)^{26, 27} y la baja positividad del HER2²⁸ se han convertido en áreas de estudio para el tratamiento específico de los cánceres de seno.

3. ¿Qué es una prueba inmunohistoquímica (IHC)?

Una prueba IHC (inmunohistoquímica) es un proceso de tinción especial que se realiza en el tejido de cáncer de seno extraído durante una biopsia o una cirugía. Los departamentos de patología realizan las pruebas IHC durante el diagnóstico del cáncer de seno y se utilizan para observar si las células cancerosas expresan estrógeno (ER), progesterona (PR) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). También ayuda a especificar si un cáncer de seno es ductal o lobulillar, mediante la expresión o ausencia de la proteína E-cadherina. Por último, puede ayudar a determinar la rapidez con la que crece un tumor mediante marcadores como la proteína Ki67 o MIB1.

4. ¿Qué significa Ki-67?

El Ki-67 es una proteína que aumenta a medida que las células se preparan para crecer (dividirse). Un proceso de tinción puede medir el porcentaje de células tumorales que son positivas para la Ki-67. Cuantas más células positivas haya, más rápido se dividirán y formarán nuevas células, por lo que se puede utilizar como señal de la tasa de crecimiento del cáncer. Los niveles de Ki-67 no se prueban de manera rutinaria, pero, en algunos casos, pueden ayudar a guiar las decisiones de tratamiento de su equipo.

5. ¿Tener senos densos provoca el ILC?

La densidad del seno refleja la cantidad de tejido fibroglandular en comparación con la cantidad de tejido adiposo en el seno. Las mujeres con tejido mamario denso tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar cualquier tipo de cáncer de seno. No hay datos sobre si la densidad aumenta el riesgo de padecer tipos específicos de cáncer de seno, como el lobulillar. Un informe de mamografía categoriza la densidad del tejido según el sistema BI-RADS de 1 a 4, donde cuatro es «extremadamente denso». A las mujeres con senos moderados (categoría 3) a extremadamente densos (categoría 4) se les pueden ofrecer métodos de detección complementarios, ya que el ILC es difícil de detectar en senos densos.²⁹

6. ¿Existe una relación entre la terapia de reemplazo hormonal (HRT) y el desarrollo del CLIS/ILC?

El uso de terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica con progesterona y estrógeno se ha asociado con un mayor riesgo de padecer un carcinoma de seno. Aunque no se han realizado extensos estudios para determinar si el uso de la HRT aumenta el riesgo de padecer un carcinoma lobulillar de seno, un estudio que comparó a las mujeres que no utilizaban la HRT con las que utilizaban la terapia de reemplazo hormonal con combinación de estrógeno y progesterona (CHRT) descubrió que las que utilizaban la HRT durante al menos seis meses presentaban un riesgo elevado de padecer de carcinoma lobulillar de seno.³⁰

PREGUNTAS FRECUENTES SOBRE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DEL CARCINOMA LOBULILLAR

1. ¿Cuál es la diferencia entre una prueba de detección rutinaria y una mamografía de diagnóstico?

Las mamografías de detección se realizan a las mujeres que no presentan señales ni síntomas de cáncer de seno y a las que no se les ha diagnosticado cáncer de seno en los últimos tres años. El examen de detección de cáncer de seno en la población general tiene por objeto detectar casos de cáncer de seno no sospechosos en estadios tempranos. Las mamografías de diagnóstico se realizan, por lo general, en mujeres con antecedentes recientes de cáncer de seno, con síntomas o resultados anormales en el examen físico, o que se consideran con un alto riesgo de padecer cáncer de seno para su seguimiento cuando se identifican anomalías en las mamografías de detección.

2. ¿Por qué es más difícil detectar el ILC en las mamografías?

El ILC con frecuencia crece en un patrón lineal a través del seno sin cambiar las estructuras circundantes ni formar una masa o un bulto discreto. Esta es la razón por la que el ILC puede ser más difícil de detectar que el IDC/NST en la mamografía y el ultrasonido. El tejido mamario denso disminuye aún más la sensibilidad de las mamografías hasta un 11 % en algunos estudios del ILC.^{3, 31}

3. ¿Existen herramientas de diagnóstico por imágenes alternativas a la mamografía?

El **ultrasonido (US)** puede utilizarse para obtener un diagnóstico por imágenes complementario en mujeres con senos densos o con un mayor riesgo de padecer cáncer de seno. En mujeres con mamografías normales, los US detectan 3.5 cánceres adicionales por cada 1000 mujeres examinadas.

El **diagnóstico con imagen por resonancia magnética (IRM)** se recomienda a las mujeres con un riesgo superior al 20 % de padecer cáncer de seno a lo largo de la vida, como las que presentan mutaciones genéticas del gen *BRCA1* y *BRCA2*, a las mujeres con antecedentes familiares importantes de cáncer de seno, con antecedentes personales de cáncer de seno a una edad temprana y en sobrevivientes de cáncer de seno con senos densos. Tiene la mayor sensibilidad de todas las modalidades de diagnóstico por imágenes para detectar el cáncer de seno.³² El IRM también puede ser útil para determinar el estadio preoperatorio de algunos cánceres de seno. En un estudio reciente en el que se utilizó el IRM antes de la cirugía para el cáncer de seno lobulillar, el 21.5 % de las pacientes con cáncer lobulillar cambiaron los planes quirúrgicos de someterse a una cirugía conservadora del seno por otra operación como resultado de los hallazgos del IRM preoperatorio. La correlación patológica quirúrgica final fue mejor con el IRM que con el ultrasonido o la mamografía. El IRM puede identificar zonas multifocales del tumor que no se observan en la mamografía, y esta información puede ser útil para elegir el alcance de la intervención quirúrgica.^{33, 34}

La **mamografía espectral con realce de contraste (CESM)** es una mamografía especial que utiliza contraste para ayudar a localizar el tamaño y la extensión de los tumores de seno. Varios estudios menores demostraron que es superior a las mamografías 2D y al IRM en cuanto a la sensibilidad y los resultados falsos positivos, y puede ser especialmente útil para la detección en mujeres con antecedentes de cáncer de seno y senos densos, o en mujeres con riesgo intermedio de padecer cáncer de seno.^{35, 36} Se están realizando estudios para reproducir y validar estos resultados. Como resultado, la CESM no es una práctica disponible para todos ni forma parte de la atención médica estándar.

La **detección molecular mamaria por imágenes (MBI)** es otra técnica que utiliza marcadores radiactivos para resaltar el tejido anormal que es captado por el marcador. Sus tasas de detección pueden compararse con las del IRM y es especialmente útil en pacientes con tejido mamario denso.³⁷ Sin embargo, las imágenes de cada seno duran 10 minutos, y el marcador radiactivo expone todo el cuerpo a la radiación, a diferencia de otras modalidades de diagnóstico por imágenes mamario. La MBI puede ser particularmente útil en mujeres con senos densos y puede ser útil cuando no se dispone del IRM o no es posible realizarlo, pero en este momento no hay consenso clínico sobre las indicaciones de uso y este diagnóstico por imágenes no forma parte de la atención estándar.³⁸ Pocos centros utilizan la MBI cuando se dispone del IRM.

4. ¿Qué diagnóstico por imágenes se recomienda una vez finalizado el tratamiento contra el cáncer en el estadio temprano (1 a 3)?

Después de finalizar el tratamiento, se suele recomendar la realización de mamografías anuales, ya que se ha demostrado que en esta población mejora sustancialmente la supervivencia del cáncer de seno.³⁹ En los casos en los que la mamografía no haya detectado el ILC, se puede recomendar el diagnóstico por imágenes complementario como el ultrasonido (US) y el IRM. Como la circunstancia de cada persona es diferente, la decisión final se tomará entre el paciente y su equipo de atención.

PREGUNTAS FRECUENTES SOBRE TRATAMIENTO DE CÁNCER LOBULILLAR

1. ¿Cuál es el tratamiento estándar de atención actual para el cáncer de seno lobulillar primario (cáncer en el seno)?

El plan de tratamiento de una persona para el ILC depende de muchos factores, como el tamaño y el grado del cáncer, los factores genéticos, la afectación de los ganglios linfáticos, y la salud general del paciente y las preferencias personales. En la actualidad, no existen pautas de tratamiento específicas para el ILC. El tratamiento estándar de atención del ILC con receptores hormonales positivos en estadios tempranos es el mismo que el tratamiento de IDC/NST con receptores hormonales positivos. Es probable que el tratamiento recomendado incluya cirugía (tumorectomía o mastectomía), radioterapia y terapias sistémicas como la quimioterapia o la terapia hormonal.

- **Cirugía**

La planificación quirúrgica permite determinar la mejor manera de eliminar todo el cáncer (es decir, lograr «márgenes limpios» alrededor del tejido eliminado). Si el tamaño del tumor es demasiado grande para eliminarlo sin dejar suficientes márgenes libres de cáncer o suficiente tejido mamario normal, se puede recomendar una mastectomía.³ La tumorectomía oncoplastica, una técnica especial que elimina más tejido, también se ha evaluado como una opción para despejar los márgenes de manera más efectiva en el ILC.⁴⁰ La terapia inicial conservadora del seno puede requerir cirugía adicional para eliminar más tejido canceroso si los márgenes son positivos. Esto es especialmente cierto en el caso del cáncer lobulillar, que se presenta con mayor frecuencia con enfermedades difusas y lesiones multifocales (varias áreas afectadas por el cáncer dentro del seno) que pueden ser difíciles de detectar con el diagnóstico por imágenes preoperatorio y durante la cirugía.⁴¹ Los datos a largo plazo sugieren que la elección de la cirugía (tumorectomía o mastectomía) no afecta a la supervivencia a largo plazo.^{42, 43}

La terapia neoadyuvante (tratamiento médico sistémico previo a la cirugía) seguida de una tumorectomía puede ser una opción alternativa para disminuir el tamaño del tumor y facilitar la eliminación quirúrgica, así como para evaluar la respuesta del tumor a la terapia antes de la eliminación y ayudar a guiar el tratamiento después de la cirugía.

Las opciones quirúrgicas posteriores a la mastectomía incluyen el cierre plano estético (es decir, sin reconstrucción), los implantes mamarios o las cirugías de colgajo que utilizan la propia grasa o músculo de la paciente para crear nuevos senos. Por lo general, los pacientes se someten a una cirugía plástica para analizar las opciones posteriores a la mastectomía.

- **Radiación**

La radioterapia utiliza rayos de alta energía para destruir el material genético de las células cancerosas. El plan de tratamiento de una persona puede incluir la radiación en función de si se someten a una tumorectomía o a una mastectomía, la ubicación del tumor y otros factores.

La radioterapia de haz externo (EBRT) concentra la radiación en una zona específica del cuerpo, como el seno, la zona supraclavicular (pared del pecho) y la axila (zona debajo del brazo) después de eliminar o identificar los ganglios linfáticos positivos. Esto puede destruir cualquier área microscópica restante del cáncer para prevenir la recurrencia local.

La irradiación parcial del seno (PBI)⁴⁴ y la radiación intraoperatoria⁴⁵ se han estudiado como alternativas a la EBRT, pero no se ha demostrado de manera concluyente que sean tan eficaces para su uso rutinario en el ILC.

- **Terapias médicas**

El principal motivo por el que se receta un tratamiento médico, también conocido como terapia sistémica, tras la eliminación del tumor es prevenir la recurrencia del cáncer, tanto en el seno como en otras zonas del cuerpo. Existen diferentes categorías de tratamientos médicos, que incluyen la terapia endocrina, quimioterapia, inmunoterapia y otra terapia dirigida.

- **Terapias endocrinas (antihormonales)**

Debido a que muchos cánceres lobulillares son positivos para los receptores hormonales (ER), las terapias endocrinas son un pilar del tratamiento para este tipo de cáncer. Los inhibidores de la aromatasa (AI) se recetan con frecuencia a las mujeres en la posmenopausia, y el tamoxifeno a las mujeres premenopáusicas. Algunas mujeres premenopáusicas recibirán tamoxifeno o un AI junto con la supresión ovárica, en particular, aquellas pacientes con alto riesgo de recurrencia del cáncer. Un amplio ensayo retrospectivo en el que se comparó el letrozol con el tamoxifeno demostró que el letrozol es superior para las pacientes diagnosticadas con carcinoma lobulillar respecto al ductal, pero esto necesita una mayor validación.⁴⁶ Un [ensayo clínico actual](#) investiga si una terapia endocrina específica podría ser superior en mujeres posmenopáusicas con ILC.

La duración estándar de la terapia endocrina es de cinco años, aunque la determinación de la duración óptima de la terapia endocrina es un área de investigación activa; el «Breast Cancer Index» (índice de cáncer de seno) junto con otros factores (tamaño del tumor, grado y afectación de los ganglios linfáticos) pueden contribuir a orientar las decisiones de prolongar la terapia endocrina más allá de los cinco años.^{47, 48}

- **Quimioterapia**

Las decisiones sobre la quimioterapia se determinan en función de múltiples factores, incluidas las características clínicas y patológicas, como el tamaño del tumor, la presencia de ganglios linfáticos positivos o negativos, el grado del tumor, los marcadores tumorales y las pruebas de pronóstico molecular, como MammaPrint u Oncotype DX. Las pruebas de diagnóstico pueden ayudar a determinar si un cáncer en particular se beneficiará de la quimioterapia, sin embargo, la utilidad de estas pruebas para los ILC específicamente sólo ha emergido recientemente.⁴⁹ Un estudio reveló una respuesta patológica completa más baja en los ILC que en los IDC cuando se administra la quimioterapia a los pacientes antes del tratamiento quirúrgico (quimioterapia neoadyuvante).⁵⁰ Los estudios retrospectivos demostraron algunas diferencias en la respuesta a las terapias sistémicas entre el ILC y el IDC.⁵¹ Al igual que las pacientes con IDC, las pacientes con ILC con factores específicos de alto riesgo, como el subtipo triple negativo o los tumores de alto grado, tienden a presentar una mejor respuesta a la quimioterapia.⁵²

2. ¿Qué son las terapias dirigidas?

La terapia endocrina es la terapia dirigida más utilizada. Pueden utilizarse terapias dirigidas adicionales junto con la terapia endocrina y otras se utilizan cuando la terapia endocrina no es adecuada. Algunas terapias dirigidas se utilizan solo para el cáncer de seno en estadio IV o metastásico, mientras que otras se pueden utilizar para el cáncer en un estadio más temprano.

Los inhibidores de **quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4/6)** son terapias dirigidas orales que bloquean una proteína llamada cinasa dependiente de ciclina, lo que provoca que las células tumorales dejen de dividirse y de hacer nuevas copias de sí mismas. Estos inhibidores pueden utilizarse junto con la terapia endocrina para tratar el cáncer de seno avanzado o metastásico positivo para el ER/negativo para el HER2. Existe solo un inhibidor de CDK4/6 aprobado para su uso en algunos casos específicos de cáncer de seno en estadio temprano. Es posible que se recomiende esta terapia a determinadas pacientes con un perfil de alto riesgo definido.⁵³

Las **inmunoterapias** (incluidos los inhibidores de puntos de control y otros tipos de terapias inmunitarias) son medicaciones que afectan a la capacidad de las células cancerosas para evitar el sistema inmunitario. Se aprobó un medicamento de uso común para el cáncer de seno triple negativo, tanto en estadio temprano como metastásico. Se está investigando activamente para determinar si existe una función para el uso de la inmunoterapia en el cáncer de seno positivo para el ER y el HER2.

Los **inhibidores de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP)** son medicaciones orales que se utilizan específicamente en pacientes con cáncer de seno HER2 negativo con mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*.⁵⁴ Las proteínas PARP intervienen en la reparación del ADN y funcionan de manera anormal con las mutaciones BRCA. Actualmente, existen dos inhibidores de PARP que se utilizan para el tratamiento contra el cáncer de seno metastásico. Uno de ellos también está aprobado como parte del tratamiento contra el cáncer de seno de alto riesgo en estadio inicial en aquellas pacientes con mutaciones BRCA.⁵⁵

En el cáncer de seno positivo para el HER2 se utilizan **anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco (ADC)** para actuar sobre la proteína HER2. Uno de los anticuerpos ya está aprobado para el tratamiento contra el cáncer de seno metastásico con HER2 bajo.⁵⁶

Los **inhibidores de PIK3CA** bloquean una vía de señalización clave en el cáncer de seno. Actualmente, el único inhibidor de PIK3CA aprobado es el alpelisib, que se recomienda para pacientes con cáncer de seno metastásico positivo para el ER que tienen mutaciones del gen PIK3CA.

Para obtener más información sobre las terapias dirigidas visite: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>.

3. ¿Existe alguna medida que los pacientes con ILC puedan aplicar para reducir el riesgo de recurrencia?

El ILC es con frecuencia una enfermedad sensible al estrógeno. Las pacientes con ILC positivo para el ER deben consultar con su equipo de atención antes de tomar medicaciones homeopáticas o con receta, o suplementos que contengan o imiten la hormona estrógeno, incluidas las terapias de reemplazo hormonal para aliviar los síntomas de la menopausia, los suplementos u otros productos que contengan o imiten el estrógeno.⁵⁷ Las recomendaciones generales sobre un estilo de vida saludable para la prevención de la recurrencia del cáncer de seno también se aplican a las pacientes con ILC, e incluyen una dieta sana, evitar el aumento de peso (el estrógeno se produce en el tejido adiposo/graso), hacer ejercicio, evitar el consumo de alcohol y reducir el estrés. Se demostró que el ejercicio, en particular, tiene un efecto positivo sobre la supervivencia a largo plazo y la mortalidad específica por cáncer de seno.⁵⁸

4. ¿Se puede tratar el ILC de manera efectiva mediante el uso exclusivo de tratamientos médicos suplementarios o alternativos?

No. Los tratamientos médicos suplementarios y alternativos (CAM) para el cáncer de seno incluyen terapias mente-cuerpo como la meditación y la biorretroalimentación; prácticas de base biológica como las vitaminas, las hierbas y los cambios dietéticos; prácticas manipulativas como el masaje y el tratamiento quiropráctico; y otros sistemas curativos, como la medicina ayurvédica, china, homeopática y la naturopatía. Mientras que algunas terapias de CAM suelen ser seguras y pueden aliviar las molestias del tratamiento contra el cáncer, otras terapias de CAM pueden ser perjudiciales, sobre todo si no se utilizan tratamientos médicos estándar.⁵⁹ Varios estudios demuestran que las mujeres que recurren exclusivamente a la medicina complementaria y alternativa para el tratamiento contra el cáncer de seno obtienen peores resultados.^{60, 61, 62, 63, 64}

Preguntas frecuentes sobre cáncer de seno lobulillar metastásico

1. ¿Qué es el cáncer de seno lobulillar metastásico?

El cáncer de seno que se ha propagado más allá del seno y los ganglios linfáticos locales se considera cáncer de seno en estadio IV o metastásico. Aunque el cáncer de seno metastásico es tratable, no se considera curable. Con terapias dirigidas y quimioterapia, los pacientes con cáncer de seno lobulillar metastásico pueden, con frecuencia, vivir durante muchos años. A algunas pacientes se les diagnostica en un primer momento el cáncer ya en estadio IV (ILC metastásico «de novo»), mientras que en otras puede reaparecer años más tarde en sitios distantes/otros órganos (ILC metastásico de recurrencia distante). Si la patología original del tumor de seno era ILC, los tumores encontrados en sitios distantes fuera del seno suelen ser también ILC; sin embargo, las metástasis pueden ser, en ocasiones, heterogéneas (diferentes tumores pueden tener características diferentes) o pueden reaparecer como ILC con un estado receptor diferente, como HER2+ o con características triple negativas.⁶⁵

2. ¿El cáncer de seno lobulillar puede reaparecer o propagarse?

Al igual que el cáncer de seno ductal o el cáncer de seno NST, el cáncer de seno lobulillar puede reaparecer en cualquier momento después del diagnóstico inicial. También puede detectarse/diagnosticarse por primera vez en el estadio IV (lo que se conoce como enfermedad «de novo») y aparecer por primera vez en sitios distintos del seno (p. ej., en los huesos, el hígado, los pulmones) incluso cuando el cáncer aún no se ha detectado en el seno. Los estudios muestran que el ILC con frecuencia reaparece más tarde que el IDC, sustancialmente más de 10 años después del diagnóstico inicial de cáncer.¹⁶

3. ¿Dónde se puede propagar el ILC cuando hace metástasis?

Similar al IDC/NST, el ILC puede hacer metástasis en los ganglios linfáticos, los huesos, los pulmones, el hígado y el cerebro. Sin embargo, el ILC también puede propagarse a sitios únicos como el tracto gastrointestinal (estómago, intestino delgado y colon), órganos ginecológicos (ovarios, útero), el peritoneo (revestimiento abdominal) y, en casos más raros, leptomeninge (revestimiento del cerebro y la médula espinal),⁶⁶ y tejidos orbitarios (tejidos alrededor del ojo).⁶⁷ El sitio más común de las metástasis del ILC son los huesos. Las metástasis pulmonares y hepáticas son menos frecuentes en los ILC que en los IDC/NST.^{68, 69} Puede encontrar una lista de otros sitios inusuales en el [sitio web de la LBCA](#).

4. ¿Cuáles son algunos de los posibles síntomas del ILC metastásico que se deben informar al médico?

Algunos posibles síntomas del cáncer de seno metastásico que se deben notificar pueden ser el dolor óseo, el dolor abdominal, la distensión o hinchazón, la falta de aliento, la hemorragia pélvica, los dolores de cabeza o los cambios en la visión o en el aspecto de los ojos. Debido a que el ILC puede hacer metástasis en sitios poco comunes, es importante que las pacientes con cáncer de seno lobulillar y sus oncólogos sean conscientes de estas diferencias, y que discutan la importancia de reconocer e informar sobre otros posibles [síntomas](#) referidos a estos sitios inusuales de metástasis.

5. ¿Qué tipo de diagnóstico por imágenes se utiliza para detectar el ILC metastásico?

El tipo de estudios y escaneos de diagnóstico por imágenes que se utilizan para identificar el ILC metastásico depende de la ubicación de los sitios metastásicos. Actualmente, las opciones de diagnóstico por imágenes disponibles son iguales a las que se utilizan para los cánceres de seno ductales. Incluyen las tomografías computarizadas (TC), las gammagrafías óseas, las tomografías computarizadas por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG PET), las tomografías computarizadas por emisión de positrones con 18F fluoroestradiol (FES PET) y el diagnóstico con imagen por resonancia magnética (IRM). Las gammagrafías óseas buscan pruebas de la remodelación ósea, que con frecuencia ocurre en sitios de metástasis óseas. La FDG-PET utiliza la absorción del metabolismo de la glucosa en el cuerpo y es un método sensible para detectar, clasificar y controlar los efectos de la terapia. Sin embargo, puede ser menos sensible en la detección de lesiones ILC que de lesiones IDC/NST.⁷⁰ Para identificar lesiones en el hígado pueden utilizarse la TC, la PET o el IRM, y el IRM se puede utilizar para visualizar otras zonas, como el cerebro, en busca de metástasis.⁷¹ Un agente radiofarmacéutico más reciente, el 18F fluoroestradiol (FES), actúa sobre el receptor de estrógenos y puede utilizarse en algunos casos para obtener imágenes del cáncer de seno ER+. La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) ha aprobado este agente de diagnóstico por imágenes específicamente para el cáncer de seno recurrente o metastásico. Las tomografías con FES demuestran ser útiles para visualizar los tumores lobulillares en ciertas partes del cuerpo, y se están evaluando otros usos de las tomografías con FES en ensayos clínicos.⁷² Para garantizar la precisión de la prueba con FES, las pacientes no pueden tomar fulvestrant o tamoxifeno al momento de la prueba. Las pruebas con FES son menos efectivas para detectar lesiones en el hígado.⁷³ El IRM de cuerpo entero se está analizando en estudios de investigación, ya que puede ser útil para ayudar a visualizar los ILC cuando las TC y las PET con FDG tradicionales no son útiles.⁷⁴

6. ¿Cuál es el estándar de atención actual para el tratamiento contra el ILC metastásico?

Actualmente, el ILC metastásico se trata del mismo modo que otros tipos de cáncer de seno metastásico en función de su subtipo. Las pacientes con cáncer de seno metastásico con receptores hormonales positivos reciben el mismo tratamiento tanto si tienen IDC/NST o ILC metastásico, donde los medicamentos antiestrógenos, las terapias dirigidas y la quimioterapia son tratamientos estándar de atención. En estudios limitados, se demostró que los inhibidores de CDK4/6 y un tipo de quimioterapia funcionaban tanto en los ILC como en los IDC/NST.^{75, 76} Del mismo modo, las pacientes con cáncer de seno metastásico HER2+ o triple negativo reciben tratamiento de acuerdo con las pautas terapéuticas, tanto si la paciente tiene ILC como IDC/NST, mediante el uso de la terapia dirigida al HER2 o la quimioterapia. En 2020, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) publicó los tipos de tratamientos disponibles para todos los subtipos de cáncer de seno metastásico.⁷⁷ Este recurso en línea se actualiza con regularidad a medida que cambian las investigaciones con respecto a las opciones de tratamientos.

7. ¿Debe considerarse la cirugía del tumor primario en la enfermedad metastásica *de novo*?

La cirugía del tumor primario en la enfermedad metastásica *de novo* es controversial.⁷⁸ Un gran ensayo aleatorio realizado en los Estados Unidos determinó que la eliminación del tumor primario no beneficia a la supervivencia global, pero es útil para el control local de las complicaciones del cáncer, incluidas las lesiones/infecciones/dolores cutáneos o la prevención de la recurrencia en el seno.⁷⁹ Otros varios estudios retrospectivos internacionales han demostrado que puede existir un beneficio global de mejora en la supervivencia en pacientes seleccionados, como la enfermedad oligometastásica únicamente ósea (cinco o menos metástasis en un órgano).^{80, 81} La cirugía primaria en la enfermedad metastásica *de novo* es una decisión médica personal que depende de la persona y de sus circunstancias, y la decisión debe tomarse en colaboración con el equipo clínico.

8. ¿Se recomiendan las biopsias en la enfermedad metastásica?

Con frecuencia se recomiendan biopsias para confirmar el diagnóstico de enfermedad metastásica distante cuando sea posible (si se puede acceder al sitio metastásico). Una biopsia puede determinar si el cáncer ha cambiado a otro subtipo (es decir, un cáncer primario ER+ puede convertirse en una metástasis ER-, lo que puede ocurrir en aproximadamente el 20 % de los casos debido a la resistencia al tratamiento) y ayudar a determinar las opciones de tratamientos futuras.⁶⁵ La colonoscopia o endoscopia pueden identificar las metástasis abdominales o de colon si los síntomas no se explican mediante los hallazgos del diagnóstico por imágenes, y las muestras de líquido cefalorraquídeo (CSF) o «punción lumbar» pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de ILC metastásico o de enfermedad leptomenígea, específicamente.⁶⁶

9. ¿Son útiles las pruebas genómicas (somáticas) para el ILC metastásico?

Pueden realizarse pruebas de biomarcadores en el tejido procedente de una biopsia o mediante una biopsia líquida (análisis de sangre) para identificar mutaciones genómicas en tumores metastásicos, ya sea en el momento del diagnóstico inicial o tras la progresión de la enfermedad. La mayoría de los tumores ILC albergan una mutación genómica CDH1 para la que actualmente no existe ningún tratamiento dirigido. Aproximadamente el 40 % de los tumores lobulillares albergan una mutación de la PI3 cinasa (PIK3CA), para la cual existe un tratamiento dirigido aprobado: alpelisib para pacientes con cáncer metastásico ER+. Aproximadamente el 5 % de los tumores lobulillares albergan mutaciones en el gen HER2 (*ERBB2*), que afectan a la vía HER2.⁸² Neratinib (un medicamento aprobado para cánceres de seno HER2+) es objeto de estudio para el tratamiento de cánceres de seno metastásicos ER+, incluidas las pacientes con ILC, con mutaciones *ERBB2* en ensayos clínicos en curso.^{83, 84} Las pruebas de biomarcadores también pueden ser útiles para determinar la resistencia a los antiestrógenos, como el hallazgo de mutaciones en *ESR1* (el gen que codifica el ER)⁸⁵ y otras mutaciones como *RB1*, que pueden conferir resistencia a los inhibidores de CDK4/6.⁸⁶ En otros estudios, las metástasis del ILC muestran un puntaje de carga mutacional del tumor (TMB) superior en relación con el IDC/NST. Se cree que esto podría impulsar el desarrollo de nuevas opciones de tratamientos con inhibidores de puntos de control inmunitarios. Los pacientes con enfermedad metastásica y una elevada carga mutacional del tumor son actualmente candidatos a recibir un tratamiento con el inhibidor de puntos de control inmunitario pembrolizumab.

10. ¿Qué otras pruebas se consideran en la enfermedad metastásica del ILC?

Los marcadores tumorales en sangre, como el CA 15-3 o el CA 27-29, se utilizan en ocasiones para seguir la progresión de la enfermedad metastásica o la respuesta al tratamiento.

11. ¿Existen ensayos clínicos para el ILC metastásico?

Existen numerosos ensayos clínicos disponibles para pacientes con cáncer de seno metastásico y muchos para el cáncer de seno metastásico ER+. Algunos de estos ensayos pueden tener cohortes lobulillares o subconjuntos de pacientes con ILC en su análisis final. Solo existen unos pocos ensayos orientados *específicamente* al ILC metastásico.⁸⁷ Existen algunos ensayos de diagnóstico por imágenes en curso que incluyen pacientes con cáncer de seno lobulillar metastásico y ensayos europeos que estudian específicamente los efectos del tratamiento contra el ILC. Visite el [sitio web de la LBCA](#) para consultar los ensayos clínicos actuales de ILC. Uno de los principales retos en la evaluación de la eficacia en los ensayos clínicos con pacientes con cáncer lobulillar metastásico son los criterios **RECIST** (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos) exigidos por la mayoría de los ensayos.⁸⁸ Debido al patrón difuso del ILC, es posible que no se forme una masa medible a la que seguir, lo que provoca que estos pacientes no sean elegibles para muchos ensayos. En una revisión reciente, se demostró que las pacientes con carcinoma lobulillar invasivo metastásico estaban sustancialmente infrarrepresentadas en los ensayos clínicos de cáncer de seno.⁸⁹ Un segundo reto clave en la realización de ensayos clínicos que incluyan una cohorte de ILC metastásico es el menor porcentaje de pacientes con ILC en comparación con IDC, por lo que es importante la colaboración entre instituciones y los ensayos multicéntricos que incluyan cohortes lobulillares para aumentar la cantidad de pacientes con cáncer lobulillar en los ensayos. La inscripción en ensayos clínicos puede contribuir al avance de la investigación y se ha demostrado que aumenta la supervivencia global.⁸⁹

1. ¿Cómo puedo consultar los ensayos clínicos y los estudios de investigación para obtener más información sobre el ILC?

Existen muchas herramientas y enlaces en línea para buscar estudios de investigación y ensayos clínicos, como por ejemplo [Clinical Trials.gov](#), [breastcancertrials.org](#)* o [herramienta de ensayos de metástasis](#)*. La mayoría de los ensayos clínicos no son específicos del ILC, pero podrían incluir o tener una cohorte de pacientes con cáncer de seno lobulillar. Puede encontrar algunos ensayos específicos del ILC [en el sitio web de la LBCA](#).

2. ¿Hay especialistas clínicos en cáncer de seno lobulillar a los que pueda acudir?

Aunque algunos oncólogos investigan y estudian los ILC, no se consideran especialistas y actualmente no existe una especialidad clínica lobulillar. LBCA tampoco recomienda acudir a proveedores de atención médica o establecimientos de tratamiento específicos, independientemente de su especialización. LBCA sugiere que, si aún no recibe atención en uno de los Centros Oncológicos designados por el [Instituto Nacional del Cáncer \(NCI\)](#) de todo el país, las personas podrían buscarlo o considerar segundas opiniones en un centro de este tipo si es accesible. Estos Centros Oncológicos tratan a una mayor cantidad de pacientes, atienden a más pacientes con cáncer de seno lobulillar y actúan como centros de investigación y tratamientos contra el cáncer de vanguardia.

3. ¿Cuándo debería considerar una segunda opinión?

Las segundas opiniones son siempre una opción y pueden brindar cierto grado de tranquilidad o claridad sobre el diagnóstico y la información del tratamiento. La decisión de buscar una segunda opinión y cuándo hacerlo es personal. Se pueden buscar segundas opiniones para el asesoramiento sobre el tratamiento, la interpretación radiológica y la revisión patológica. Con los avances recientes en telemedicina, es posible recibir segundas opiniones virtuales. El [Instituto Nacional del Cáncer](#) ofrece algunas guías útiles sobre cuándo puede considerar la posibilidad de buscar una segunda opinión.

4. ¿Dónde puedo obtener más información?

Para obtener más información y recursos, visite el sitio web de la LBCA en: [lobularbreastcancer.org](#). A través de nuestro sitio web y de las redes sociales, ofrecemos una plataforma para presentar y debatir investigaciones y hallazgos actuales sobre el ILC, seminarios web, videos y blogs sobre temas relacionados con el ILC y capacitación en la lucha contra el cáncer, así como una comunidad en línea para personas que han sido diagnosticadas o viven con ILC. También disponemos de una biblioteca de estudios actuales sobre el cáncer de seno lobulillar, identificamos los ensayos clínicos en los que se inscriben personas con ILC, y ofrecemos oportunidades y herramientas de defensa para el paciente con ILC con las que los pacientes y cuidadores pueden aprender a convertirse en defensores con el fin de avanzar en la investigación, aumentar la concienciación y educar a otros sobre el ILC. LBCA ofrece un [kit de herramientas en defensa](#) para lograr este fin. LBCA también gestiona una [página de Facebook](#) y publica un [boletín](#) mensual al que puede suscribirse.

Tenga en cuenta lo siguiente: Esta sección de preguntas frecuentes es solo para fines informativos y educativos. La información que se encuentra en estas páginas o enlaces nunca debe reemplazar el asesoramiento médico profesional.

The translation of this document was supported by Seagen.

¹ Ciriello G, Gatzka ML, Beck AH, et al [Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer](#). Cell. 2015 Oct 8;163(2):506-19. PMID: 26451490

² McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. [Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype](#). Breast Cancer Res. 2021 Jan 7;23(1):6. PMID: 33413533

³ Wilson N, Ironside A, Diana A, Oikonomidou O. Lobular Breast Cancer: A Review. Front Oncol. 2021 Jan 15;10 PMID: 33520704

-
- ⁴ Berx G, Cleton-Jansen AM, Nollet F, de Leeuw WJ, van de Vijver M, Cornelisse C, van Roy F. E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers. *EMBO J*. 1995 Dec 15;14(24):6107-15. doi: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb00301.x. PMID: 8557030; PMCID: PMC394735.
- ⁵ Derksen PW, Liu X, Saridin F, van der Gulden H, Zevenhoven J, Evers B, van Beijnum JR, Griffioen AW, Vink J, Krimpenfort P, Peterse JL, Cardiff RD, Berns A, Jonkers J. Somatic inactivation of E-cadherin and p53 in mice leads to metastatic lobular mammary carcinoma through induction of anoikis resistance and angiogenesis. *Cancer Cell*. 2006 Nov;10(5):437-49. doi: 10.1016/j.ccr.2006.09.013. PMID: 17097565.
- ⁶ Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Storer BE, Yasui Y, Daling JR, Potter JD. Detection method and breast carcinoma histology. *Cancer*. 2002 Aug 1;95(3):470-7. PMID: 12209738.
- ⁷ Desmedt C, Zoppoli G, Gundem G, Pruneri G, Larsimont D, Fornili M, Fumagalli D, Brown D, Rothé F, Vincent D, Kheddoumi N, Rouas G, Majjaj S, Brohée S, Van Loo P, Maisonneuve P, Salgado R, Van Brussel T, Lambrechts D, Bose R, Metzger O, Galant C, Bertucci F, Piccart-Gebhart M, Viale G, Biganzoli E, Campbell PJ, Sotiriou C. Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 1;34(16):1872-81. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0334. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26926684.
- ⁸ Michaut M, Chin SF, Majewski I, Severson TM, Bismeyer T, de Koning L, Peeters JK, Schouten PC, Rueda OM, Bosma AJ, Tarrant F, Fan Y, He B, Xue Z, Mittempergher L, Kluijn RJ, Heijmans J, Snel M, Pereira B, Schlicker A, Provenzano E, Ali HR, Gaber A, O'Hurley G, Lehn S, Muris JJ, Wesseling J, Kay E, Sammut SJ, Bardwell HA, Barbet AS, Bard F, Lecerf C, O'Connor DP, Vis DJ, Benes CH, McDermott U, Garnett MJ, Simon IM, Jirström K, Dubois T, Linn SC, Gallagher WM, Wessels LF, Caldas C, Bernards R. Integration of genomic, transcriptomic and proteomic data identifies two biologically distinct subtypes of invasive lobular breast cancer. *Sci Rep*. 2016 Jan 5;6:18517. doi: 10.1038/srep18517. PMID: 26729235; PMCID: PMC4700448.
- ⁹ Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA*. 2003 Mar 19;289(11):1421-4. doi: 10.1001/jama.289.11.1421. PMID: 12636465
- ¹⁰ Reference no longer current. See reference 11.
- ¹¹ Adapted 2018 ACS Surveillance Research, SEER
- ¹² Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7-33. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.
- ¹³ Christgen M, Cserni G, Floris G, Marchio C, Djerroudi L, Kreipe H, Derksen PWB, Vincent-Salomon A. Lobular Breast Cancer: Histomorphology and Different Concepts of a Special Spectrum of Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 22;13(15):3695. PMID: 34359596
- ¹⁴ Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):R149-56. doi: 10.1186/bcr767. Epub 2004 Feb 17. PMID: 15084238; PMCID: PMC400666.
- ¹⁵ Findlay-Shirras LJ, Lima I, Smith G, Clemons M, Arnaout A. Population Trends in Lobular Carcinoma of the Breast: The Ontario Experience. *Ann Surg Oncol*. 2020 Nov;27(12):4711-4719. PMID: 32725525.
- ¹⁶ Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Lindtner J, Snyder R, Thürlimann B, Murray E, Viale G, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):3006-14. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9336. Epub 2008 May 5. PMID: 18458044.

¹⁷ https://lobularbreastcancer.org/wp-content/uploads/2022/10/Symptoms_of_ILC_2022.pdf

¹⁸ Corso G, Intra M, Trentin C, Veronesi P, Galimberti V. CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer. *Fam Cancer*. 2016 Apr;15(2):215-9. PMID: 26759166.

¹⁹ <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/breast-invasive-patient.pdf>

²⁰ Manahan ER, Kuerer HM, Sebastian M, Hughes KS, Boughey JC, Euhus DM, Boolbol SK, Taylor WA. Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3025-3031. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31342359.

²¹ Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Jan 6;19(1):77-102. PMID: 33406487.

²² Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, Veronesi P, Pravettoni G, Macis D, Karam R, Lo Gullo R, Provenzano E, Toesca A, Mazzocco K, Carneiro F, Seruca R, Melo S, Schmitt F, Roviello F, De Scalzi AM, Intra M, Feroce I, De Camilli E, Villardita MG, Trentin C, De Lorenzi F, Bonanni B, Galimberti V. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect. *J Med Genet*. 2018 Jul;55(7):431-441. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29929997.

²³ Petridis C, Arora I, Shah V, Moss CL, Mera A, Clifford A, Gillett C, Pinder SE, Tomlinson I, Roylance R, Simpson MA, Sawyer EJ. Frequency of Pathogenic Germline Variants in CDH1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRCA1, and TP53 in Sporadic Lobular Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Jul;28(7):1162-1168. PMID: 31263054.

²⁴ King TA, Pilewskie M, Muhsen S, Patil S, Mautner SK, Park A, Oskar S, Guerini-Rocco E, Boafu C, Gooch JC, De Brot M, Reis-Filho JS, Morrogh M, Andrade VP, Sakr RA, Morrow M. Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3945-52. doi: 10.1200/JCO.2015.61.4743. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26371145; PMCID: PMC4934644.

²⁵ Schnitt SJ, Brogi E, Chen YY, King TA, Lakhani SR. American Registry of Pathology Expert Opinions: The Spectrum of Lobular Carcinoma in Situ: Diagnostic Features and Clinical Implications. *Ann Diagn Pathol*. 2020 Apr;45:151481. PMID: 32120324

²⁶ Hillary Stires, Rebecca B. Riggins. The role of androgen receptor in invasive lobular breast carcinoma [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017*; 2017 Apr 1-5; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2017;77(13 Suppl):Abstract nr 3605. doi:10.1158/1538-7445.AM2017-3605

²⁷ Bergeron, A., MacGrogan, G., Bertaut, A. *et al.* Triple-negative breast lobular carcinoma: a luminal androgen receptor carcinoma with specific *ESRRA* mutations. *Mod Pathol* **34**, 1282–1296 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00742-9>

²⁸ Miglietta F, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021; 7:137

²⁹ <https://densebreast-info.org/wp-content/uploads/2022/12/Patient-Fact-Sheet-English1222.pdf>

³⁰ Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer*. 2000 Jun 1;88(11):2570-7. PMID: 10861435.

-
- ³¹ Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004 Dec;233(3):830-49. PMID: 15486214.
- ³² Wechsler J, Jeong YJ, Raghavendra AS, Mack WJ, Tripathy D, Yamashita MW, Sheth PA, Hovanesian Larsen L, Russell CA, MacDonald H, Sener SF, Lang JE. Factors associated with MRI detection of occult lesions in newly diagnosed breast cancers. *J Surg Oncol*. 2020 Mar;121(4):589-598. PMID: 31984517
- ³³ Parvaiz MA, Yang P, Razia E, Mascarenhas M, Deacon C, Matey P, Isgar B, Sircar T. Breast MRI in Invasive Lobular Carcinoma: A Useful Investigation in Surgical Planning? *Breast J*. 2016 Mar-Apr;22(2):143-50. PMID: 26841281.
- ³⁴ Ha SM, Chae EY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Choi WJ. Breast MR Imaging before Surgery: Outcomes in Patients with Invasive Lobular Carcinoma by Using Propensity Score Matching. *Radiology*. 2018 Jun;287(3):771-777. PMID: 29388904.
- ³⁵ Sung JS, Lebron L, Keating D, D'Alessio D, Comstock CE, Lee CH, Pike MC, Ayhan M, Moskowitz CS, Morris EA, Jochelson MS. Performance of Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Mammography for Screening Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Radiology*. 2019 Oct;293(1):81-88. doi: 10.1148/radiol.2019182660. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31453765; PMCID: PMC6776233.
- ³⁶ Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, Shalmon A, Gotlieb M, Neiman OH, Sklair-Levy M. Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Nov;211(5):W267-W274. doi: 10.2214/AJR.17.19355. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30240292.
- ³⁷ Covington MF, Parent EE, Dibble EH, Rauch GM, Fowler AM. Advances and Future Directions in Molecular Breast Imaging. *J Nucl Med*. 2022 Jan;63(1):17-21. doi: 10.2967/jnumed.121.261988. PMID: 34887334
- ³⁸ Dibble EH, Hunt KN, Ehman EC, O'Connor MK. Molecular Breast Imaging in Clinical Practice. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Aug;215(2):277-284. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32551908.
- ³⁹ Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, et al. Accuracy and Outcomes of Screening Mammography in Women With a Personal History of Early-Stage Breast Cancer. *JAMA*. 2011;305(8):790-799. doi:10.1001/jama.2011.188
- ⁴⁰ Mukhtar RA, Wong J, Piper M, Zhu Z, Fahrner-Scott K, Mamounas M, Sbitany H, Alvarado M, Foster R, Ewing C, Esserman L. Breast Conservation and Negative Margins in Invasive Lobular Carcinoma: The Impact of Oncoplastic Surgery and Shave Margins in 358 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(11):3165-3170. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30054826.
- ⁴¹ Luveta J, Parks RM, Heery DM, Cheung KL, Johnston SJ. Invasive Lobular Breast Cancer as a Distinct Disease: Implications for Therapeutic Strategy. *Oncol Ther*. 2020 Jun;8(1):1-11. Epub 2019 Dec 24. PMID: 32700069
- ⁴² Fodor J, Major T, Tóth J, Sulyok Z, Polgár C. Comparison of mastectomy with breast-conserving surgery in invasive lobular carcinoma: 15-Year results. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2011 Jul 27;16(6):227-31. PMID: 24376985
- ⁴³ Abel, MK, Brabha, CE, Guo R, Fahrner-Scott K, Wong J, Alvarado M, Ewing C, Esserman LJ, Mukhtar RA, Breast conservation therapy versus mastectomy in the surgical management of invasive lobular carcinoma measuring 4 cm or greater. *The American Journal of Surgery*. 2021 Jan. 221: 32-32. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.05.038>
- ⁴⁴ Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al Primary results of NSABP B-39/RTOG 0413 (NRG Oncology): A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019;79(4 Suppl):Abstract nr GS4-04.

-
- ⁴⁵ Crown A, Rocha FG, Grumley JW. Intraoperative radiation therapy in early-stage breast cancer: Presence of lobular features is not associated with increased rate of requiring additional therapy. *Am J Surg*. 2020 Jul;220(1):161-164. PMID: 31839176.
- ⁴⁶ Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, et al A. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 1;33(25):2772-9. PMID: 26215945
- ⁴⁷ van Hellemond IEG, Geurts SME, Tjan-Heijnen VCG. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018 Apr 27;19(5):26. PMID: 29704066
- ⁴⁸ Noordhoek I, Treuner K, Putter H, Zhang Y, Wong J, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, van de Velde CJH, Schnabel CA, Liefers GJ. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR+ Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. *Clin Cancer Res*. 2021 Jan 1;27(1):311-319. PMID: 33109739.
- ⁴⁹ Felts JL, Zhu J, Han B, Smith SJ, Truica CI. An Analysis of Oncotype DX Recurrence Scores and Clinicopathologic Characteristics in Invasive Lobular Breast Cancer. *Breast J*. 2017 Nov;23(6):677-686. PMID: 28097781.
- ⁵⁰ Thornton MJ, Williamson HV, Westbrook KE, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, Gupta AM, Hyslop T, Hwang ES, Fayanju OM. Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Invasive Lobular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3166-3177. PMID: 31342392
- ⁵¹ Barroso-Sousa R, Metzger-Filho O. Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2016 Jul;8(4):261-6. PMID: 27482285
- ⁵² Riba LA, Russell T, Alapati A, Davis RB, James TA. Characterizing Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Breast Carcinoma. *J Surg Res*. 2019 Jan;233:436-443. doi: 10.1016/j.jss.2018.08.011. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30502283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502283/>
- ⁵³ Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998. PMID: 32954927
- ⁵⁴ Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*. 2021 May;16(3):255-282. PMID: 33710534
- ⁵⁵ Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE Jr; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34081848; PMCID: PMC9126186.
- ⁵⁶ Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierga JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhardt G, Harbeck N, Cameron DA; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665782.

-
- ⁵⁷ Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, McCann WE, McCann SE, Barlow WE, Kelly KM, Cannioto R, Sucheston-Campbell LE, Hershman DL, Unger JM, Moore HCF, Stewart JA, Isaacs C, Hobday TJ, Salim M, Hortobagyi GN, Gralow JR, Budd GT, Albain KS. Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). *J Clin Oncol*. 2020 Mar 10;38(8):804-814. PMID: 31855498
- ⁵⁸ Spei ME, Samoli E, Bravi F, La Vecchia C, Bamia C, Benetou V. Physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. *Breast*. 2019 Apr;44:144-152. doi: 10.1016/j.breast.2019.02.001. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30780085.
- ⁵⁹ <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam>
- ⁶⁰ Han E, Johnson N, DelaMelena T, Glissmeyer M, Steinbock K. Alternative therapy used as primary treatment for breast cancer negatively impacts outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(4):912-6. doi: 10.1245/s10434-010-1487-0. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21225354.
- ⁶¹ Chang EY, Glissmeyer M, Tonnes S, Hudson T, Johnson N. Outcomes of breast cancer in patients who use alternative therapies as primary treatment. *Am J Surg*. 2006 Oct;192(4):471-3. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.05.013. PMID: 16978951.
- ⁶² Joseph, K., Vrouwe, S., Kamruzzaman, A. *et al*. Outcome analysis of breast cancer patients who declined evidence-based treatment. *World J Surg Onc* **10**, 118 (2012). <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-118>
- ⁶³ Saquib J, Parker BA, Natarajan L, Madlensky L, Saquib N, Patterson RE, Newman VA, Pierce JP. Prognosis following the use of complementary and alternative medicine in women diagnosed with breast cancer. *Complement Ther Med*. 2012 Oct;20(5):283-90. doi: 10.1016/j.ctim.2012.04.002. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22863642; PMCID: PMC3413169.
- ⁶⁴ Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers. *JAMA Oncol*. 2018 Oct 1;4(10):1375-1381. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2487. PMID: 30027204; PMCID: PMC6233773.
- ⁶⁵ Mouabbi, J.A., Hassan, A., Lim, B. *et al*. Invasive lobular carcinoma: an understudied emergent subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2022). https://link.springer.com/epdf/10.1007/s10549-022-06572-w?sharing_token=jfKacO89Z0HFMApWZGBI4Pe4RwlQNchNByi7wbcMAY5RZaLmt158Qrv-z7KGSYmJYCjQDvt8mUmM0cLZDOW-glCnrZvd6xQqZoJHYeMu8CnzKspbdOmzy_JfiUtVyIUkNGMMDeOBbLHAVkUZgIZE1g4UJ--7kAXu6rQihrDTTJA%3D
- ⁶⁶ Franzoi MA, Hortobagyi GN. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Mar;135:85-94. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.020. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30819451.
- ⁶⁷ Blohmer M, Zhu L, Atkinson JM, Beriwal S, Rodríguez-López JL, Rosenzweig M, Brufsky AM, Tseng G, Lucas PC, Lee AV, Oesterreich S, Jankowitz RC. Patient treatment and outcome after breast cancer orbital and periorbital metastases: a comprehensive case series including analysis of lobular versus ductal tumor histology. *Breast Cancer Res*. 2020 Jun 26;22(1):70. doi: 10.1186/s13058-020-01309-3. PMID: 32586354; PMCID: PMC7318761.
- ⁶⁸ He H, Gonzalez A, Robinson E, Yang WT. Distant metastatic disease manifestations in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 May;202(5):1140-8. doi: 10.2214/AJR.13.11156. PMID: 24758672.
- ⁶⁹ Mathew A, Rajagopal PS, Villgran V, Sandhu GS, Jankowitz RC, Jacob M, Rosenzweig M, Oesterreich S, Brufsky A. Distinct Pattern of Metastases in Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017 Jun;77(6):660-666. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28757653

-
- ⁷⁰ Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, Riedl CC, Gönen M, Osborne JR, Jochelson M, Hudis C, Morrow M, Ulaner GA. Comparison of 18F-FDG PET/CT for Systemic Staging of Newly Diagnosed Invasive Lobular Carcinoma Versus Invasive Ductal Carcinoma. *J Nucl Med*. 2015 Nov;*56*(11):1674-80. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26294295.
- ⁷¹ Pesapane F, Downey K, Rotili A, Cassano E, Koh DM. Imaging diagnosis of metastatic breast cancer. *Insights Imaging*. 2020 Jun 16;*11*(1):79. doi: 10.1186/s13244-020-00885-4. PMID: 32548731; PMCID: PMC7297923.
- ⁷² <https://lobularbreastcancer.org/ilc-clinical-trials/>
- ⁷³ Ulaner GA, Jhaveri K, Chandarlapaty S, Hatzoglou V, Riedl CC, Lewis JS, Mauguen A. Head-to-Head Evaluation of ¹⁸F-FES and ¹⁸F-FDG PET/CT in Metastatic Invasive Lobular Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2021 Mar;*62*(3):326-331. doi: 10.2967/jnumed.120.247882. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32680923; PMCID: PMC8049349.
- ⁷⁴ Bhaludin BN, Tunariu N, Koh DM, Messiou C, Okines AF, McGrath SE, Ring AE, Parton MM, Sharma B, Gagliardi T, Allen SD, Pope R, Johnston SRD, Downey K. A review on the added value of whole-body MRI in metastatic lobular breast cancer. *Eur Radiol*. 2022 Sep;*32*(9):6514-6525. doi: 10.1007/s00330-022-08714-6. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35384456.
- ⁷⁵ Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;*21*(2):250-260. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31859246.
- ⁷⁶ Pérez-García J, Cortés J, Metzger Filho O. Efficacy of Single-Agent Chemotherapy for Patients with Advanced Invasive Lobular Carcinoma: A Pooled Analysis from Three Clinical Trials. *Oncologist*. 2019 Aug;*24*(8):1041-1047. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30578311
- ⁷⁷ <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-metastatic/types-treatment>
- ⁷⁸ Cardoso MJ, Mokbel K. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer. The unanswered question. *Breast*. 2021 Aug;*58*:170-172. Epub 2021 May 7. PMID: 34158166
- ⁷⁹ Khan et al. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, Julian TB, Pockaj BA, Lee CA, Razaq W, Sparano JA, Babiera GV, Dy IA, Jain S, Silverman P, Fisher CS, Tevaarwerk AJ, Wagner LI, Sledge GW. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *J Clin Oncol*. 2022 Mar 20;*40*(9):978-987. PMID: 34995128
- ⁸⁰ Soran A, Dogan L, Isik A, Ozbas S, Trabulus DC, Demirci U, Karanlik H, Soyder A, Dag A, Bilici A, Dogan M, Koksall H, Sendur MAN, Gulcelik MA, Maralcan G, Cabioglu N, Yeniay L, Utkan Z, Simsek T, Karadurmus N, Daglar G, Yildiz B, Uras C, Tukenmez M, Yildirim A, Kutun S, Ozaslan C, Karaman N, Akcay MN, Toktas O, Sezgin E. The Effect of Primary Surgery in Patients with De Novo Stage IV Breast Cancer with Bone Metastasis Only (Protocol BOMET MF 14-01): A Multi-Center, Prospective Registry Study. *Ann Surg Oncol*. 2021 Sep;*28*(9):5048-5057. PMID: 33532878.
- ⁸¹ Bilani N, Yaghi M, Main O, Naik M, Jabbal I, Rivera C, Elson L, Liang H, Saravia D, Nahleh Z. Metastasectomy versus radiation of secondary sites in stage IV breast cancer: Analysis from a national cancer registry. *Breast*. 2021 Dec;*60*:185-191. PMID: 34673385
- ⁸² Kurozumi S, Alsaleem M, Monteiro CJ, et al Targetable ERBB2 mutation status is an independent marker of adverse prognosis in estrogen receptor positive, ERBB2 non-amplified primary lobular breast carcinoma: a retrospective in silico analysis of public datasets. *Breast Cancer Res*. 2020 Aug 11;*22*(1):85 PMID: 32782013

-
- ⁸³ Ma C, Luo J, Freedman R, et al. A phase II trial of neratinib (NER) or NER plus fulvestrant (FUL) (N+F) in HER2 mutant, non-amplified (HERmut) metastatic breast cancer (MBC): Part II of MutHER. *Cancer Res.* 2021;81(suppl 13):CT026. doi:10.1158/1538-7445.
- ⁸⁴ Komal Jhaveri, Cristina Saura, Angel Guerrero-Zotano, et al Latest findings from the breast cancer cohort in SUMMIT - a phase 2 'basket' trial of neratinib + trastuzumab + fulvestrant for HER2-mutant, hormone receptor-positive, metastatic breast cancer [abstract]. In: *Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; 2020 Dec 8-11; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2021;81(4 Suppl):Abstract nr PD1-05.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953926>
- ⁸⁵ Desmedt, C., Pingitore, J., Rothé, F. et al. ESR1 mutations in metastatic lobular breast cancer patients. *npj Breast Cancer* 5, 9 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41523-019-0104-z>
- ⁸⁶ Seth A. Wander, Ofir Cohen, Xueqian Gong, Gabriela N. Johnson, Jorge Buendia-Buendia, Maxwell Lloyd, Dewey Kim, Flora Luo, Pingping Mao, Karla Helvie, Kailey Kowalski, Utthara Nayar, Stephen Parsons, Ricardo Martinez, Lacey Litchfield, Xiang Ye, Chun Ping Yu, Valerie Jansen, Levi A. Garraway, Eric P. Winer, Sara M. Tolaney, Nancy U. Lin, Sean Buchanan, Nikhil Wagle. The genomic landscape of intrinsic and acquired resistance to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (CDK4/6i) in patients with hormone receptor-positive (HR+)/HER2- metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. In: *Proceedings of the 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2019 Dec 10-14; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2020;80(4 Suppl):Abstract nr PD2-09.*
- ⁸⁷ Mukhtar, R.A., Chien, A.J. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Ongoing Trials, Challenges, and Future Directions. *Curr Breast Cancer Rep* (2021). <https://rdcu.be/cKTyP>
- ⁸⁸ Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, Shankar L, Bogaerts J, Chen A, Dancey J, Hayes W, Hodi FS, Hoekstra OS, Huang EP, Lin N, Liu Y, Therasse P, Wolchok JD, Seymour L. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016 Jul; 62:132-7. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081. Epub 2016 May 14. PMID: 27189322; PMCID: PMC5737828.
- ⁸⁹ Abel MK, Melisko ME, Rugo HS, Chien AJ, Diaz I, Levine JK, Griffin A, McGuire J, Esserman LJ, Borno HT, Mukhtar RA. Decreased enrollment in breast cancer trials by histologic subtype: does invasive lobular carcinoma resist RECIST? *NPJ Breast Cancer.* 2021 Oct 25;7(1):139. doi: 10.1038/s41523-021-00348-z. PMID: 34697300; PMCID: PMC8547221.