الأسئلة المتكررة حول السرطان الفصيصي الغازي

تاريخ النشر 2018؛ تاريخ التحديث 26/01/2023.

الأسئلة المتكررة التالية مخصصة لأغراض معلوماتية وتعليمية فقط، وهي بهدف مساعدة المرضى ومقدمي الرعاية في التعرف على سرطان الثدي الفصيصي. تجدر الإشارة إلى أن الإجابات الواردة في هذه الوثيقة تعكس الرأي السائد في الولايات المتحدة. ولا يُقصد من إيراد المعلومات أن تحلّ محل النصائح والمعلومات التي يتلقاها المرضى من مقدمي الرعاية الصحية الذين يتعاملون معهم. يلزم إجراء المزيد من الأبحاث والتجارب السريرية لتحسين نتائج العلاجاتالجهازية مثل علاج الغدد الصماء والعلاج الكيميائي والعلاجات المناعية والتصوير والعلاجات الموجَّهة، ومن أجل العلاجات الموجَّهة أو العلاج المناعي المحتمل في المستقبل الذي قد يؤدي إلى نتائج أفضل على المدى الطويل مع مرضى السرطان الفصيصي الغازي (ILC). يمكنك معرفة المزيد حول الأولويات البحثية بخصوص السرطان الفصيصي الغازي (ILC) والصادرة عن اتحاد مرضى سرطان الثدي الفصيصي (LBCA) من خلال النقر فوق هذا الرابط.

الأسئلة المتكررة العامة حول السرطان الفصيصي

1. ما المقصود بالسرطان الفصيصي الغازي (أو الارتشاحي) (ILC) ولماذا يُعد نوعًا فريدًا؟

يُعد السرطان الفصيصي الغازي (ILC) ثاني أكثر الأنواع الفرعية النسيجية شيوعًا لسرطان الثدي بعد سرطان القنوات الغازي (IDC)، والذي يُعرف أيضًا باسم سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST). غالبًا ما يكون السرطان الفصيصي الغازي (ILC) سرطانًا تكاثريًا بطيئًا منخفض الدرجة، ما يعني أن الخلايا السرطانية تبدو أشبه بالخلايا الطبيعية ويميل السرطان إلى النمو والانتشار ببطء. وكحال معظم سرطانات الثدي، يميل السرطان الفصيصي الغازي (ILC) إلى أن يكون إيجابي الاستجابة مع مستقبل هرمون الإستروجين (ER) ومستقبل هرمون البروجسترون (PR)، وسلبي الاستجابة مع مستقبل عامل نمو البشرة 2 لدى البشر (HER2). يمكن أن يكون السرطان الفصيصي الغازي (ILC) في بعض الأحيان ثلاثيًا سلبيًا (وحينها لا يحتوي على الإستروجين والبروجسترون وبروتين Her2) أو إيجابيًا HER2+، ولكن هذا نادر الحدوث. من الواضح أن السلوك السريري والسمات الجزيئية للسرطان الفصيصي الغازي (ILC) تختلف عن سرطان القنوات الغازي (IDC).[1، 2، 3] تتمثل واحدة من أبرز السمات في السرطان الفصيصي الغازي (ILC) في فقدان قدرة الخلايا السرطانية على "الالتصاق ببعضها البعض" وهو ما يُشار إليه باسم "التصاق الخلية بالخلية". يُقصد بعدم التصاق الخلايا هو أن السرطان الفصيصي الغازي (ILC) لا يُشكّل كتلة كما تفعل أنواع أورام سرطان الثدي الأخرى مثل سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST). وبدلاً من ذلك، قد تنمو الأورام بالطريقة التي يُشار إليها باسم "الارتشاح المنتشر"، أو لنكون أكثر وضوحًا، كصفوف من الخلايا المنفصلة. في حالة السرطان الفصيصي الغازي (ILC)، يرجع عدم قدرة الخلايا على الالتصاق ببعضها البعض إلى فقدان بروتين فعّال يُسمى الكادهيرين الظهاري (E-cadherin).[4، 5] وغالبًا ما يكون فقدان بروتين الكادهيرين الظهاري نتيجة طفرة معطلة في جين الكادهيرين *CDH1*. يمكن للطريقة التي تنمو بها أورام السرطان الفصيصي الغازي (ILC) أن تصعب الشعور بها عند الفحص والتصوير والتشخيص.[1، 3، 6] ومن هنا، قد تكون الأورام أكبر و/أو أكثر تقدمًا في وقت التشخيص. إضافةً إلى ذلك، فهناك خصائص جزيئية أخرى إما أكثر انتشارًا أو أقل شيوعًا مع السرطان الفصيصي الغازي (ILC) في مقابل سرطان القنوات الغازي (IDC).[7، 8]

2. ما مدى شيوع السرطان الفصيصي الغازي (ILC)؟

يُعتبر السرطان الفصيصي الغازي (ILC) ثاني أكثر أنواع سرطانات الثدي شيوعًا من النوع النسيجي التي يجري تشخيصها، ويمثل نحو 10 إلى 15% من جميع حالات سرطان الثدي.[9] يجري تشخيص قرابة 43,000 حالة جديدة من الإصابة بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC) كل عام.[10] يؤثر السرطان الفصيصي الغازي (ILC) في النساء أكثر من سرطانات الكُلى أو الدماغ أو البنكرياس أو الكبد أو المِبيَضين.[11] يتزايد معدل الإصابة بكل أنواع سرطان الثدي بنسبة 0.5% سنويًا منذ عام 2004.[12]

3. ما الأنواع الفرعية المختلفة من السرطان الفصيصي الغازي (ILC)؟

السرطان الفصيصي الغازي (ILC) الكلاسيكي هو النوع الفرعي الأكثر شيوعًا من سرطان الثدي الفصيصي، ولكن هناك أنواع فرعية أخرى من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) مثل النوع المتعدد الأشكال (أقل من 5% من السرطان الفصيصي الغازي (ILC))،[13] وفي الغالب ما يكون له مؤشر تكاثر متزايد (من بروتين Ki67) وذا درجة أعلى، وهذا يعني أن السرطان ينمو بسرعة أكبر وبقوة أسرع من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) الكلاسيكي. يُظهِر السرطان الفصيصي الغازي (ILC) المتعدد الأشكال أيضًا إيجابية أقل لمستقبلات الهرمونات ونشاطًا مفرطًا (إيجابيًا) أكبر لبروتين HER2 مقارنةً بنوع السرطان الفصيصي الغازي (ILC) الكلاسيكي. تشمل الأنواع الفرعية الأخرى الأقل شيوعا من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) على النبيبية الفصيصية والصلبة والسنخية، والتي لها خصائص خلوية ومجهرية مختلفة.[2]

4. كيف يختلف السرطان الفصيصي الغازي (ILC) عن سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST) الأكثر شيوعًا؟

يُعد سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST) الأكثر شهرةً من بين سرطانات الثدي. تتسم الخلايا السرطانية في سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST) بشكل ونشاط ورمي وبيولوجية/سلوك يختلف عن السرطان الفصيصي الغازي (ILC). تحتوي غالبية أورام سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST) على الكادهيرين الظهاري وتميل إلى تكوين كتلة في الثدي على عكس السرطان الفصيصي الغازي (ILC). يعاني بعض المرضى المصابين بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي من احتمالية أكبر لانتشار النقائل في مواضع الأعضاء التي هي أقل شيوعًا من المواضع التي ينتقل سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST) إليها، وذلك مثل السبيل الهضمي.[14] يشترك مرضى السرطان الفصيصي الغازي (ILC) في كونهم أكبر سنًا ولديهم أورام أكبر عند التشخيص وتظهر معهم في مرحلة متأخرة وعندهم أعداد أكثر من العُقد الإيجابية. تفرض هذه السمات الفريدة في السرطان الفصيصي الغازي (ILC) تحديات عند إجراء التشخيص الأولي، والتصوير لتحديد مرحلة المرض، والتسجيل في التجارب السريرية.

5. كيف يختلف السرطان الفصيصي الغازي (ILC) عن سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST) من حيث فرصة البقاء على المدى الطويل؟

على الرغم من أن أورام السرطان الفصيصي الغازي (ILC) الأولية يمكن أن تكون منخفضة الدرجة وذات تكاثر أقل مقارنةً بأورام سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST)، إلا أنها قد تعاود الظهور مجددًا بعد العلاج الأولي. تُشير أحدث الدراسات إلى معدل ميل أعلى بالنسبة إلى الظهور المتأخر بعد خمس سنوات لدى المرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) مقارنةً بأولئك الذين يعانون من سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST). وهنالك بعض الدراسات التي تُظهر أن بعض المرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) قد يكون لديهم معدل بقاء أسوأ قليلاً مقارنةً بالمرضى الذين يعانون من سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST)، ولكن لا توجد دراسات حتى الآن تدل تحديدًا على أي مجموعة فرعية من مرضى السرطان الفصيصي الغازي (ILC) ينطبق عليها هذا الأمر.[15، 16]

6. ما الخصائص الفيزيائية للسرطان الفصيصي الغازي (ILC)؟

يمكن أن تتراوح أعراض السرطان الفصيصي الغازي (ILC) الأولي في الثدي ما بين انعدام التغيرات في نسيج الثدي إلى التغيرات الواضحة فيه. وعند الفحص الذاتي، يمكن أحيانًا الشعور بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC) على أنه جزء صلب أو متكتل. لذا، يُستحسن عمل الفحوصات الذاتية الدورية حتى تلاحظ/تكتشف أي تغيرات أو اختلافات جسدية. وبعدها، يجب تقييم أي ملمس صلب أو تكتل جديد بمزيد من التفصيل. يمكن أن يتسبب سرطان الثدي، شاملاً السرطان الفصيصي الغازي (ILC)، أحيانًا بتجعد أو شد ملحوظ في الجلد، أو تسطح أو انقلاب الحلمة، أو تيبس الجلد غير المعروف، أو التنقير أو التجويف الواضح في الثدي. قد يبدو أحد الثديين أكبر حجمًا أو يختلف شكله عن الآخر. وفي بعض الاحيان، قد يعاني المريض من انكماش الثدي نظرًا لأن الورم يسحب النسيج حوله. يُعد ألم الثدي عرضًا أقل شيوعًا. قد يتعذر الكشف عن السرطان الفصيصي الغازي (ILC) عند عمل الفحوصات الذاتية كليًا، حتى ولو كان الورم كبير الحجم.[3، 17] قد يشعر أو لا يشعر المريض بالعُقد الليمفاوية المتضخمة في الإبط (المنطقة الواقعة تحت الذراع). وبالتالي، إذا كانت لديك أي استنتاجات مريبة، فأبلغ طبيبك عنها على الفور.

7. هل توجد عوامل للمخاطر الجينية الوراثية مع السرطان الفصيصي الغازي (ILC)؟

يمكن أن تزيد الطفرات في جينات معينة من خطر ظهور سرطان الثدي، ولكن طفرات وراثية محددة في جين الكادهيرين *CDH1* يمكنها أن تتسبب في مخاطر طوال الحياة مع كل من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) وسرطان المعدة الوراثي المنتشر (HDGC). لا تحتوي أجسام غالبية المرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) على هذه الطفرة، حيث إنها نادرة الوجود.[18] وفي كثير من الأحيان، ربما يُطلب من المرضى إجراء اختبارات وراثية عند مرحلة التشخيص إذا ثبُت تاريخ شخصي أو عائلي لسرطان الثدي،[19، 20] في حال كان المرضى <50 عامًا وقت التشخيص، وهذا يعتمد على تاريخ العائلة الشخصي والأصل العرقي.[21] قد يخضع المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي الفصيصي في كلا الثديين وعمرهم أقل من 50 عامًا، أو في ثدي واحد ولديهم تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي الفصيصي ويُشخّصون قبل عمر 45 عامًا، لاختبار طفرة الكادهيرين *CDH1* على وجه التحديد.[22] تعمل الطفرات الموجودة في الجينات الأخرى والتي منها *جينات BRCA1، وBRCA2، وCHEK2، وPALB2* أيضًا على زيادة مخاطر الإصابة بسرطان الثدي.[23]

8. ما المقصود بفرط التنسُّج الفصيصي اللانمطي (ALH) والسرطان الفصيصي الموضعي (LCIS)؟

لا يدخل فرط التنسُّج الفصيصي اللانمطي والسرطان الفصيصي الموضعي (LCIS) ضمن السرطان، غير أن هاتين الآفتين تتألفان من خلايا شاذة تتشابه مع سمات الخلايا السرطانية التي تظهر في السرطان الفصيصي الغازي (ILC). يمكن تفسير فرط التنسُّج على أنه زيادة نمو الخلايا. والمقصود بمصطلح فرط التنسُّج "اللانمطي" هو أن الخلايا تبدو غير طبيعية. وفي كلتا الآفتين، تنمو الخلايا الشاذة داخل الفصيصات (غدد الحليب) أو القنوات في الثدي ولكنها لم تبدأ بعد في النمو على/خارج جدار الفصيصات/القنوات. يرتبط تشخيص هاتين الآفتين في الثدي بزيادة مخاطر ظهور سرطان الثدي في أحد الثديين. نرى كذلك أن هاتين الآفتين هما "سليفتان غير لازمتين مع سرطان الثدي الغازي"، وهذا يعني أن مرضى فرط التنسُّج الفصيصي اللانمطي (ALH) والسرطان الفصيصي الموضعي (LCIS) قد لا يصابون أبدًا بالسرطان. ولهذا، تُعتبر هذه النتائج المَرضية كمؤشرات على زيادة خطر سرطان الثدي.[24]

9. ما الأنواع الفرعية والأشكال المختلفة من السرطان الفصيصي الموضعي (LCIS)؟
يُشير السرطان الفصيصي الموضعي (LCIS) إلى أن المريض يعاني من خطر متزايد ويمكن أن يظهر لديه سرطان الثدي في أحد الثديين (وليس بالضرورة أن يكون السرطان الفصيصي الغازي (ILC)). تُصنف منظمة الصحة العالمية (WHO) حاليًا ثلاثة أشكال من السرطان الفصيصي الموضعي (LCIS)، وهي: النوع الكلاسيكي (CLCIS) والمتكتل (FLCIS) والمتعدد الأشكال (PLCIS). تتشارك هذه الأشكال غير الغازية في بعض الخصائص الجزيئية مع الأشكال الغازية التي لها نفس الاسم، وهذا يدل على وجود الأصل الخلوي نفسه. وفي الكثير من المؤسسات، لا يُحال مرضى السرطان الفصيصي الموضعي (LCIS) من النوع الكلاسيكي إلى خيار الاستئصال (أي بالعملية الجراحية) بسبب انخفاض معدلات تغير المرحلة المرضية (أي انخفاض احتماليات تحوله إلى غازي). يُعتقد أن النمط المتعدد الأشكال والمتكتل من السرطان الفصيصي الموضعي (LCIS) عبارة عن آفتين أكثر تقدمًا من الناحية الجينية والبيولوجية عن السرطان الفصيصي الموضعي (LCIS) الكلاسيكي. يجري أحيانًا التعامل مع النوع الكلاسيكي (CLCIS) والمتكتل (FLCIS) والمتعدد الأشكال (PLCIS) المشخّص على خزعة أساسية بواسطة الاستئصال الجراحي. وبعد الجراحة، يمكن رفع مستوى التشخيص النهائي إلى مرحلة السرطان الغازي فيما يصل إلى 40% من هذه العينات.[25]

أسئلة حول التشريح المَرضي لسرطان الثدي الفصيصي

1. ما المقصود بالنوع الفرعي النسيجي؟
يُشير مصطلح علم الأنسجة إلى ما يظهر عند فحص الخلايا باستخدام المجهر. والأنواع الفرعية النسيجية هي مجموعات أصغر حجمًا يمكن أن ينقسم إليها السرطان، مثل السرطان الفصيصي الغازي (ILC)، استنادًا إلى خصائص معينة تتجلى تحت عدسة المجهر.

2. ما المستقبلات المهمة في سرطان الثدي؟
المستقبلات هي بروتينات توجد على سطح الخلية أو داخل الخلية. تلتحم هذه المستقبلات ببروتينات محددة للغاية (الربيطات). ومن بين أمثلة المستقبلات المهمة في سرطان الثدي هي مستقبلي الإستروجين والبروجسترون (ER أو PR)، أو مستقبل عامل نمو البشرة 2 لدى البشر (الذي يُطلق عليه أيضًا HER2). عندما تلتحم الربيطات بالمستقبلات، تحدث أنشطة خلوية معينة، كتحفيز نمو الخلايا أو هجرتها مثلاً. وحينما تكون الخلايا "إيجابية" مع المستقبل، فهذا يعني أن خلايا السرطان تحتوي على الكثير من هذا المستقبل. وهذا الأمر من الأهمية بمكان في سرطان الثدي، وذلك لأن السرطان الذي يكون ("إيجابيًا") من حيث بروتين HER2+ أو الإستروجين (ER+) يدل على أن خلايا السرطان ستستجيب (ستموت) على الأرجح مع العلاج الموجَّه ضد بروتين HER2 أو مستقبل الإستروجين (ER)، على التوالي. أما إن كان "سلبيًا"، فهذا يعني أنها لن تستجيب. وإذا كان السرطان سلبيًا تجاه المستقبل الهرموني (الإستروجين ER والبروجسترون PR) وسلبيًا تجاه بروتين HER2، فسوف يكون سرطان الثدي الثلاثي السلبي (TNBC). هذا وقد أصبحت إيجابية مستقبل الأندروجين (AR)[26، 27] وانخفاض إيجابية بروتين HER2[28] محل دراسة فيما يتعلق بالعلاج الموجَّه مع سرطانات الثدي.

3. ما المقصود باختبار الكيمياء النسيجية المناعية (IHC)؟
اختبار الكيمياء النسيجية المناعية (IHC) عبارة عن عملية تلوين خاصة تؤدى على نسيج سرطان الثدي المستأصل خلال فحص الخزعة أو المأخوذ من الجراحة. يتولى عملية اختبار الكيمياء النسيجية المناعية (IHC) أقسام علم الأمراض حال تشخيص سرطان الثدي، ويُستخدم لمعرفة ما إذا كانت خلايا السرطان تحتوي على الإستروجين (ER) والبروجسترون (PR) ومستقبل عامل نمو البشرة 2 لدى البشر (HER2). يساعد أيضًا في تحديد ما إذا كان سرطان الثدي قنويًا أو فصيصيًا، عن طريقة إنتاج بروتين الكادهيرين الظهاري أو انعدامه. وختامًا، فهو يساهم في تحديد مستوى سرعة نمو الورم، اعتمادًا على مؤشرات مثل بروتين Ki67 أو MIB1.

4. ماذا يعني اختصار Ki-67؟
Ki-67 عبارة عن بروتين يتزايد كلما تأهبت الخلايا للنمو (الانقسام). يمكن لعملية التلوين أن تقيس نسبة خلايا الورم التي هي إيجابية لبروتين Ki-67. وكلما كانت الخلايا الإيجابية أكثر، تسارعت وتيرة انقسامها وتشكيلها لخلايا جديدة، ومن ثمّ يمكن استخدامها كعلامة دالة على معدل نمو السرطان. لا تخضع مستويات بروتين Ki-67 للاختبار الدوري، ولكن في بعض الحالات، قد تساعد فريقك في الاسترشاد بها عند اتخاذ القرارات العلاجية.

5. هل تتسبّب كثافة الثديين في الإصابة بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC)؟
تدل كثافة الثدي على كمية الأنسجة الغدية الليفية مقارنةً بكمية الأنسجة الدهنية الموجودة في الثدي. يتضاعف خطر الإصابة بأي نوع من أنواع سرطان الثدي عند النساء اللاتي لديهن أنسجة ثدي كثيفة. لا تتوفّر أي بيانات بشأن ما إذا كانت كثافة الثدي تزيد من خطر الإصابة بأنواع معينة من سرطان الثدي، مثل السرطان الفصيصي. يصف تقرير التصوير الشعاعي للثدي (الماموغرام) كثافة الأنسجة باستخدام نظام الإبلاغ والبيانات الخاص بتصوير الثدي (BI-RADS) الذي تتراوح مستوياته من 1 إلى 4، حيث يدل المستوى الرابع إلى الأنسجة "العالية الكثافة". قد تُتاح طرق فحص تكميلية للنساء ذوات الأثداء المتوسطة الكثافة (المستوى 3) إلى العالية الكثافة (المستوى 4)، وذلك لأنه يصعب اكتشاف السرطان الفصيصي الغازي (ILC) في الأثداء ذات الأنسجة الكثيفة.[29]

6. هل توجد صلة بين العلاج بالهرمونات البديلة (HRT) والإصابة بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC)/السرطان الفصيصي الموضعي (LCIS)؟
ارتبط استخدام العلاج بالهرمونات البديلة بعد انقطاع الطمث، الذي يتضمن تناول كل من البروجسترون والإستروجين معًا، بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي. بالرغم من أنه لم تُجرَ أي دراسات كبيرة لتحديد ما إذا كان استخدام العلاج بالهرمونات البديلة (HRT) يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي الفصيصي من عدمه، إلا أنّ إحدى الدراسات التي قارنت المرضى الذين لا يتناولون العلاج بالهرمونات البديلة (HRT) مع أولئك الذين يتناولون العلاج المُركّب بالهرمونات البديلة (CHRT)، المحتوي على البروجسترون والإستروجين، خلصت إلى أن أولئك الذين يتناولون العلاج بالهرمونات البديلة (HRT) لمدة ستة أشهر على الأقل ارتفعت نسبة الخطر لديهم للإصابة بسرطان الثدي الفصيصي.[30]

1. ما الفرق بين الفحص الروتيني والتصوير الشعاعي للثدي التشخيصي؟
يُجرى فحص التصوير الشعاعي للثدي على النساء اللاتي لا تظهر عليهن علامات أو أعراض لسرطان الثدي، ولم يُشخّصن بسرطان الثدي على مدار السنوات الثلاث الماضية. يكمن الهدف من الفحص العام الجماعي لسرطان الثدي في اكتشاف سرطان الثدي غير المشتبه به وهو في مراحله المبكرة. وعادةً ما يُجرى التصوير الشعاعي للثدي التشخيصي على النساء اللاتي لديهن تاريخ حديث من الإصابة بسرطان الثدي أو اللاتي تظهر عليهن أعراض غير اعتيادية أو كانت نتائج الفحص الجسدية الذي خضعن له غير طبيعية أو اللاتي يُعتبرن أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي، وذلك لغرض متابعة حالتهن ما إن تُحدد تغيّرات غير طبيعية في فحص التصوير الشعاعي للثدي.

2. لماذا يصعب رؤية السرطان الفصيصي الغازي (ILC) في التصوير الشعاعي للثدي؟
نظرًا لأن السرطان الفصيصي الغازي (ILC) عادةً ما ينتشر بنمط خطي عبر الثدي دون تشويه البنية المحيطة أو تكوين تورم أو كتل منفصلة. ولهذا السبب، فإن اكتشاف السرطان الفصيصي الغازي (ILC) يُعد أكثر صعوبة من اكتشاف سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST) باستخدام التصوير الشعاعي للثدي والموجات فوق الصوتية. تقلل أنسجة الثدي الكثيفة من حساسية التصوير الشعاعي للثدي بنسبة تصل إلى 11% في بعض الدراسات التي أُجريت حول السرطان الفصيصي الغازي (ILC).[3، 31]

3. هل تتوفّر أدوات تصوير بديلة للتصوير الشعاعي للثدي؟
تُستخدم **الموجات فوق الصوتية (US)** كأداة تصوير تكميلية لدى النساء ذوات الأثداء الكثيفة أو النساء المعرضات لخطر الإصابة بسرطان الثدي. بالنسبة إلى النساء اللاتي خضعن إلى التصوير الشعاعي للثدي وكانت نتيجته طبيعية، تكتشف الموجات فوق الصوتية (US) حوالي 3.5 إصابة إضافية بالسرطان لكل 1000 امرأة جرى فحصها.

يُنصح بإجراء **التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)** لدى النساء اللواتي تزيد احتمالية إصابتهن بسرطان الثدي بنسبة تزيد عن 20%، بما في ذلك النساء المصابات بطفرات في أيٍّ من جيني سرطان الثدي *BRCA1* أو *BRCA2*، والتي لديهن تاريخ عائلي قوي من الإصابة بسرطان الثدي، وتاريخ شخصي من الإصابة بسرطان الثدي في سن مبكرة، وكذلك النساء ذوات الأثداء الكثيفة الناجيات من سرطان الثدي. يتميّز هذا التصوير بكونه الأعلى حساسيةً من بين جميع طرق التصوير المستخدمة في الكشف عن سرطان الثدي.[32] يمكن أن يكون التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) مفيدًا أيضًا في مرحلة ما قبل الجراحة مع بعض سرطانات الثدي. وقد خلصت دراسة حديثة، أُجريت باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) قبل جراحة سرطان الثدي الفصيصي، إلى أن نسبة 21.5% من مرضى السرطان الفصيصي قد بدّلوا خططهم الجراحية من جراحة الثدي التحفظية إلى عملية أخرى بناءً على نتائج التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) قبل الجراحة. كان الترابط النهائي بين المرض والجراحة أفضل مع التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) منه مع الموجات فوق الصوتية أو التصوير الشعاعي للثدي. بإمكان التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) تحديد مناطق الورم المتعددة البؤر التي لم يظهرها التصوير الشعاعي للثدي، ويمكن أن تساعد هذه المعلومات بصورة مُجدية في اختيار نطاق التدخل الجراحي.[33، 34]

التصوير الشعاعي الطيفي للثدي مع حقن المادة الظليلة (CESM) هو تصوير شعاعي للثدي خاص يستخدم المادة الظليلة للمساعدة في تحديد حجم أورام الثدي ومدى انتشارها. أظهرت العديد من الدراسات الصغيرة تفوّقه مقارنةً بالتصوير الشعاعي للثدي ثنائي الأبعاد وكذلك التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) من ناحية الحساسية والنتائج الإيجابية الزائفة بالإضافة إلى كونه مفيدًا بشكل خاص مع فحص النساء اللواتي لديهن تاريخ من سرطان الثدي والنساء ذوات الثدي الكثيف، أو النساء المعرضات لخطر متوسط للإصابة بسرطان الثدي.[35، 36] وهنالك ثمّة دراسات جارية لتكرار هذه النتائج والتحقق منها. ونظرًا لذلك، لا يتوفر التصوير الشعاعي الطيفي للثدي مع حقن المادة الظليلة (CESM) على نطاق واسع ولا يشكّل جزءًا من معيار الرعاية.

التصوير الجزيئي للثدي (MBI) هو إحدى التقنيات التي تعتمد على المقتفيات الإشعاعية لتمييز الأنسجة غير الطبيعية التي يرصدها العنصر المقتفي. إنّ نتائج هذا التصوير، فيما يتعلّق بمعدلات اكتشاف الشرطان، تكاد تكون مماثلة للتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) بجانب كونه فعالاً بشكل خاص بالنسبة للمرضى ذوي أنسجة الثدي العالية الكثافة.[37] ومع ذلك، لا يستغرق تصوير كل ثدي أكثر من 10 دقائق، بالإضافة إلى تعريض جهاز التقفي الإشعاعي الجسم بأكمله للإشعاع، على عكس طرق تصوير الثدي الأخرى. يمكن أن يُجدي التصوير الجزيئي للثدي (MBI) نفعًا أكثر مع النساء ذوات الثدي العالي الكثافة تحديدًا وكذلك في الحالات التي لا يكون فيها التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) متاحًا/ممكنًا، ولكن في هذا الوقت، لا يوجد إجماع سريري على دواعي الاستخدام كما أنّ هذا التصوير لا يدخل ضمن معيار الرعاية.[38] لا يلجأ سوى عدد قليل من المراكز إلى استخدام التصوير الجزيئي للثدي (MBI) عندما يكون التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) متوفرًا لديهم.

4. ما نوع التصوير المُوصى به عند اكتمال علاج السرطان في المرحلة المبكرة (1-3) مع السرطان الفصيصي الغازي (ILC)؟
بمجرّد الانتهاء من العلاج، يُوصى عادةً بإجراء التصوير الشعاعي للثدي سنويًا حيث ثبُت أنه يعزز معدلات الشفاء من سرطان الثدي بشكل كبير لدى هذه الفئة من المصابين.[39] وفي الحالات التي لا ينجح فيها التصوير الشعاعي للثدي في اكتشاف السرطان الفصيصي الغازي (ILC)، قد يُوصى باستخدام طرق التصوير التكميلية مثل الموجات فوق الصوتية (US) والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI). ونظرًا لاختلاف الظروف من شخص إلى آخر، يجري اتخاذ القرار النهائي بين المريض وفريق الرعاية المشرف على حالته.

1. **ما معيار الرعاية الحالي لسرطان الثدي الفصيصي الأولي (سرطان الثدي)؟**

تعتمد خطة العلاج الفردية للسرطان الفصيصي الغازي (ILC) على العديد من العوامل، منها حجم السرطان ودرجته، والعوامل الوراثية، ومدى تأثير العُقد الليمفاوية، والصحة العامة للمريض، والتفضيلات الفردية. لا توجد في الوقت الحالي مبادئ توجيهية علاجية خاصة بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC). ولكن معيار الرعاية للعلاج في المراحل المبكرة مع السرطان الفصيصي الغازي (ILC) إيجابي الاستجابة لمستقبلات الهرمونات هو نفسه علاج سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST) إيجابي الاستجابة لمستقبلات الهرمونات. من المرجح أن يشمل العلاج المُوصى به كلاً من الجراحة (استئصال الكتلة الورمية أو استئصال الثدي) والإشعاع والعلاجات الجهازية مثل العلاج الكيميائي أو العلاج الهرموني.

- **الجراحة**

يُراعي التخطيط الجراحي أفضل السبل لإزالة السرطان بأكمله (أي تحقيق "حوافٍ خالية" حول الأنسجة المُزالة). إذا كان حجم الورم كبيرًا جدًا بحيث لا يمكن إزالته دون ترك حوافٍ كافية خالية من السرطان، أو أنسجة ثدي طبيعية كافية، فقد يوصى باستئصال الثدي.[3] أُجريت دراسة استئصال الكتلة الورمية التجميلي، وهي تقنية خاصة تزيل المزيد من الأنسجة، باعتبارها خيارًا لإزالة الحواف بشكل أكثر فاعلية في السرطان الفصيصي الغازي (ILC).[40] قد يتطلب علاج الثدي التحفظي الأولي جراحةً إضافيةً إذا كانت الحواف إيجابية لإزالة المزيد من الأنسجة السرطانية. وينطبق هذا بشكل خاص على السرطان الفصيصي، والذي غالبًا ما يظهر مع المرض المنتشر والآفات المتعددة البؤر (عدة مناطق بالثدي يتوغل السرطان بداخلها)، والتي قد يكون من الصعب اكتشافها بالتصوير قبل الجراحة وفي أثنائها.[41] تُشير البيانات الطويلة المدى إلى أن اختيار الجراحة (استئصال الكتلة الورمية مقابل استئصال الثدي) لا يؤثر في فرصة البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل.[42، 43]

يمكن أن يكون العلاج المساعد الجديد (العلاج الطبي الجهازي قبل الجراحة) متبوعًا باستئصال الكتلة الورمية خيارًا بديلاً لتقليل حجم الورم بهدف تسهيل الإزالة الجراحية وتقييم استجابة الورم للعلاج قبل الإزالة للمساعدة في توجيه العلاج بعد الجراحة.

تشتمل الخيارات الجراحية بعد استئصال الثدي على الغلق السطحي التجميلي (أي عدم الترميم)، أو زراعة الثدي، أو جراحات السدائل التي تستخدم دهون المريضة أو عضلاتها لتكوين ثديين جديدين. وعادةً ما يُحال المرضى إلى الجراحة التجميلية لمناقشة خيارات ما بعد استئصال الثدي.

- **الإشعاع**

يستخدم العلاج الإشعاعي، والمعروف أيضًا باسم المعالجة الإشعاعية، حزمًا عالية الطاقة لقتل المادة الوراثية داخل الخلايا السرطانية. قد تتضمن خطة العلاج الفردية خيار الإشعاع بناءً على ما إذا كان بها استئصال كتلة ورمية أو استئصال الثدي، وموضع الورم، وعوامل أخرى.

يركّز العلاج بحُزم الإشعاع الخارجي (EBRT) الإشعاع على منطقة معينة من الجسم مثل الثدي والمنطقة فوق الترقوة (جدار الصدر) والإبط (المنطقة الواقعة تحت الذراع) بعد إزالة العُقد الليمفاوية الإيجابية أو تحديدها. وهذا يمكن أن يدمر أي مناطق مجهرية متبقية من السرطان لمنع تكرار حدوثه في نفس المنطقة.

تمت دراسة الإشعاع الجزئي للثدي (PBI)[44] والإشعاع في أثناء العملية الجراحية[45] كبدائل للعلاج بحُزم الإشعاع الخارجي (EBRT)، ولكن لم تثبُت فاعليتهما بشكل قاطع للاستخدام الروتيني مع السرطان الفصيصي الغازي (ILC).

- **العلاجات الطبية**

السبب الرئيسي في وصف العلاج الطبي، والمعروف أيضًا باسم العلاج الجهازي، بعد إزالة الورم هو منع تكرار الإصابة بالسرطان، سواء في الثدي أو في مناطق أخرى من الجسم. هناك العديد من الفئات المختلفة للعلاجات الطبية شاملةً علاج الغدد الصماء والعلاج الكيميائي والعلاج المناعي وغيرها من العلاجات الموجَّهة.

- **علاجات الغدد الصماء (المضادة للهرمونات)**

نظرًا لأن العديد من السرطانات الفصيصية إيجابية لمستقبل هرمون الإستروجين (ER)، فإن علاجات الغدد الصماء هي الركيزة الأساسية لعلاج هذا النوع من السرطان. غالبًا ما توصف مثبطات الأروماتاز (AIs) للنساء بعد انقطاع الطمث، وعقار تاموكسيفين للنساء قبل انقطاع الطمث. ستتلقى بعض النساء قبل انقطاع الطمث عقار تاموكسيفين أو مثبط الأروماتاز (AI) بالتزامن مع تثبيط المبيض، وخاصة المريضات اللاتي يعانين من مخاطر عالية لتكرار الإصابة بالسرطان. أظهرت تجربة استرجاعية كبيرة تقارن عقار ليتروزول بعقار تاموكسيفين أن ليتروزول أنفع مع المرضى الذين شُخّصت إصابتهم بالسرطان الفصيصي مقابل سرطان القنوات، ولكن هذا الأمر يحتاج إلى مزيد من التحقق من صحته.[46] تدرس تجربة سريرية حالية ما إذا كان علاج معين للغدد الصماء قد يكون أفضل مع النساء المنقطع لديهن الطمث والمصابات بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC).

المدة القياسية لعلاج الغدد الصماء هي خمس سنوات على الرغم من أن تحديد المدة المثلى لعلاج الغدد الصماء هو مجال للبحث النشط؛ ويمكن أن يساعد مؤشر سرطان الثدي إلى جانب عوامل أخرى (حجم الورم ودرجته وتأثير العُقد الليمفاوية) في توجيه القرارات لتمديد علاج الغدد الصماء أكثر من خمس سنوات.[47، 48]

- **العلاج الكيميائي**

تُتخذ قرارات العلاج الكيميائي من خلال عوامل متعددة، والتي منها الجوانب السريرية والمَرضية مثل حجم الورم، والنتيجة الإيجابية أو السلبية لليمف، ودرجة الورم، وعلامات الورم، والاختبار التنبؤي الجزيئي مثل فحص سرطان الثدي Mammaprint أو اختبار Oncotype DX. قد يساعد الاختبار التنبؤي في تحديد ما إذا كان سرطان معين سيستفيد من العلاج الكيميائي أم لا، ومع ذلك، فإن فائدة هذه الاختبارات مع السرطان الفصيصي الغازي (ILC)على وجه التحديد لم تظهر إلا مؤخرًا.[49] ذكرت إحدى الدراسات أن الاستجابة المَرضية الكاملة مع السرطان الفصيصي الغازي (ILC) أقل من سرطان القنوات الغازي (IDC) عند خضوع المرضى للعلاج الكيميائي قبل العلاج الجراحي (العلاج الكيميائي المساعد الجديد).[50] أظهرت دراسات استرجاعية بعض الاختلافات في الاستجابة للعلاجات الجهازية بين السرطان الفصيصي الغازي (ILC) وسرطان القنوات الغازي (IDC).[51] وكما هو الحال مع المرضى الذين يعانون من سرطان القنوات الغازي (IDC)، فإن المرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) مع عوامل خطر عالية محددة مثل النوع الفرعي الثلاثي السلبي أو الأورام العالية الدرجة يميلون إلى الاستجابة بشكل أفضل للعلاج الكيميائي.[52]

2. **ما العلاجات الموجَّهة؟**

علاج الغدد الصماء هو العلاج الموجَّه الأكثر شيوعًا. يمكن استخدام العلاجات الموجَّهة الإضافية جنبًا إلى جنب مع علاج الغدد الصماء، وتُستخدم علاجات أخرى عندما لا يكون علاج الغدد الصماء مناسبًا. تُستخدم بعض العلاجات الموجَّهة في المرحلة الرابعة من السرطان أو سرطان الثدي النقيلي فحسب، بينما يمكن استخدام العلاجات الأخرى في المراحل المبكرة من السرطان.

مثبطات **كيناز المعتمد على السايكلين 6/4 (CDK4/6)** هي علاجات موجَّهة تؤخذ عن طريق الفم وتمنع إنتاج بروتين يُسمى كيناز المعتمد على السايكلين، ما يتسبب في توقف الخلايا السرطانية عن الانقسام واستنساخ نفسها من جديد. يمكن استخدام هذه المثبطات جنبًا إلى جنب مع علاج الغدد الصماء لعلاج سرطان الثدي المتقدم أو النقيلي أو الإيجابي للإستروجين (ER)/السلبي لبروتين HER2. يوجد مثبط واحد فقط للكيناز المعتمد على السايكلين (CDK4/6) مخصص للاستخدام في بعض الحالات المحددة لسرطان الثدي المبكر. قد يُنصح بعض المرضى الذين لديهم سجل طبي عالي الخطورة بالخضوع لهذا العلاج.[53]

العلاجات المناعية (شاملةً مثبطات نقاط التفتيش والأنواع الأخرى من العلاجات المناعية) هي الأدوية التي تؤثر على قدرة الخلايا السرطانية على تجنب الجهاز المناعي. اعتُمد أحد الأدوية الشائعة الاستخدام للمرحلة المبكرة بالإضافة إلى سرطان الثدي الثلاثي السلبي النقيلي. يجري حاليًا بحث نشط لتحديد ما إذا كان هناك دور لاستخدام العلاج المناعي لعلاج سرطان الثدي الإيجابي للإستروجين (ER) والإيجابي لبروتين HER2.
مثبطات البوليميراز متعدد (الأدينوزين ثنائي الفوسفات-الريبوز) (PARP) (ADP-ribose) هي أدوية عن طريق الفم تستخدم على وجه التحديد مع المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي السلبي لبروتين HER2 ولديهم طفرات BRCA1 أو BRCA2.[54] تشارك بروتينات PARP في إصلاح الحمض النووي وتعمل بشكل غير مألوف مع طفرات BRCA. يوجد حاليًا مثبطان من PARP يستخدمان بشكل شائع لعلاج سرطان الثدي النقيلي. اعتُمد واحد منهم أيضًا كجزء من علاج سرطان الثدي في مرحلة مبكرة عالية الخطورة مع المرضى الذين يعانون من طفرات BRCA. [55]

تُستخدم **الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ومترافقات أدوية الأجسام المضادة (ADCs)** في سرطان الثدي الإيجابي لبروتين HER2 لاستهداف بروتين HER2. اعتُمد الآن أحد أدوية الأجسام المضادة لعلاج سرطان الثدي النقيلي المنخفض في بروتين HER2.[56]

تمنع **مثبطات جين PIK3CA** مسار الإشارات الرئيسي في سرطان الثدي. وحاليًا، يُعد مثبط PIK3CA الوحيد المعتمد هو ألبيليسيب الموصوف للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقيلي إيجابي الإستروجين (ER) الذين يعانون من طفرات PIK3CA.

لمزيد من المعلومات حول العلاجات الموجَّهة: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies

3. هل توجد أي خطوات يمكن للمرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) اتخاذها لتقليل خطر تكرار حدوثه؟

غالبًا ما يكون السرطان الفصيصي الغازي (ILC) مرضًا حساسًا للإستروجين. يجب على المرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) إيجابي الإستروجين (ER) استشارة فريق الرعاية الخاص بهم قبل تناول الأدوية الموصوفة أو المثلية أو المكملات الغذائية التي تحتوي على هرمون الإستروجين أو تحاكيه، بما في ذلك العلاجات بالهرمونات البديلة لتخفيف أعراض انقطاع الطمث أو المكملات الغذائية أو غيرها من المنتجات التي تحتوي على الإستروجين أو تحاكيه.[57] تنطبق توصيات نمط الحياة الصحي العامة للوقاية من تكرار الإصابة بسرطان الثدي أيضا على المرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصي الغازي (ILC)، بما في ذلك اتباع نظام غذائي صحي، وتجنب زيادة الوزن (حيث يُفرز هرمون الإستروجين في الأنسجة الدهنية/الشحمية)، وممارسة الرياضة، وعدم شرب الكحوليات، والحد من التوتر. وقد ثبُت أن ممارسة الرياضة، على وجه الخصوص، لها تأثير إيجابي على فرصة البقاء على المدى الطويل ومعدلات الوفيات المتعلقة بسرطان الثدي.[58]

4. هل يمكن علاج السرطان الفصيصي الغازي (ILC) بفاعلية عن طريق العلاج الطبي التكميلي أو البديل فقط؟

لا. تشتمل العلاجات الطبية التكميلية والبديلة (CAM) لسرطان الثدي على علاجات العقل والجسم مثل التأمل والارتجاع البيولوجي؛ والممارسات القائمة على أساس بيولوجي مثل الفيتامينات والأعشاب والتغيرات الغذائية؛ والممارسات اليدوية مثل التدليك والعلاج بتقويم العمود الفقري؛ والنظم الشفائية الأخرى، بما في ذلك طب الأيورفيدا والطب الصيني والطبيعي والمثلي. وفي حين أن بعض علاجات الطب التكميلي والبديل (CAM) آمنة بشكل عام وقد تخفف من الانزعاج الناتج عن علاج السرطان، إلا أن علاجات الطب التكميلي والبديل (CAM) الأخرى يمكن أن تكون ضارة، وخاصة إذا لم تُستخدم العلاجات الطبية القياسية.[59] أظهرت العديد من الدراسات أن النساء اللواتي يعتمدن فقط على الطب التكميلي والبديل (CAM) لعلاج سرطان الثدي لديهن نتائج أسوأ.[60، 61، 62، 63، 64]

1. ما سرطان الثدي الفصيصي النقيلي؟

يعتبر سرطان الثدي الذي ينتشر خارج الثدي والعُقَد الليمفاوية الموضعية ضمن المرحلة الرابعة، أو سرطان الثدي النقيلي. سرطان الثدي النقيلي قابل للعلاج، ولكنه لا يعتبر قابلاً للشفاء. ومع العلاجات الموجَّهة والعلاج الكيميائي، يمكن للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي الفصيصي النقيلي أن يعيشوا في كثير من الأحيان لسنوات عديدة. يُشخّص بعض المرضى في البداية بالسرطان بالفعل في المرحلة الرابعة (السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي الجديد)، بينما بالنسبة إلى الآخرين، يمكن أن يتكرر بعد سنوات في مواضع بعيدة/أعضاء أخرى (السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي المتكرر البعيد). إذا كان التشريح المَرضي لورم الثدي الأصلي هو السرطان الفصيصي الغازي (ILC)، فإن الأورام الموجودة في مواضع بعيدة عن الثدي عادةً ما تكون أيضًا السرطان الفصيصي الغازي (ILC)، ومع ذلك، يمكن أن تكون النقائل في بعض الأحيان غير متجانسة (فقد يكون للأورام المختلفة خصائص متنوعة) أو يمكن أن تتكرر كالسرطان الفصيصي الغازي (ILC) مع حالة مستقبلات مختلفة مثل إيجابية بروتين HER2+ أو السمات الثلاثية السلبية.[65]

2. هل يمكن أن تتكرر الإصابة بسرطان الثدي الفصيصي أو ينتشر نطاقه؟

كحال سرطان الثدي القنوي أو سرطان الثدي غير محدد النوع (NST)، يمكن أن تتكرر الإصابة بسرطان الثدي الفصيصي في أي وقت بعد التشخيص الأولي. يمكن أيضًا اكتشافها/ تشخيصها لأول مرة على أنها المرحلة الرابعة (ويُشار إليها باسم المرض الجديد) وتظهر أولاً في مواضع أخرى غير الثدي (مثل العظام والكبد والرئتين) حتى ولو لم يُكتشف السرطان في الثدي بعد. تُشير الدراسات إلى أن السرطان الفصيصي الغازي (ILC) غالبًا ما تتكرر الإصابة به في وقت متأخر عن سرطان القنوات الغازي (IDC)، بأكثر من 10 سنوات من التشخيص الأولي للسرطان.[16]

3. أين يمكن أن ينتشر السرطان الفصيصي الغازي (ILC) عند انتقاله؟

على غرار سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST)، يمكن أن ينتشر السرطان الفصيصي الغازي (ILC) في العُقد الليمفاوية، والعظام، والرئتين، والكبد، والدماغ. ومع ذلك، يمكن أن ينتشر السرطان الفصيصي الغازي (ILC) أيضًا في مواضع فريدة، مثل السبيل الهضمي (المعدة، والأمعاء الدقيقة، والقولون)، والأعضاء النسائية (المبيضين، والرحم)، والصفاق (بطانة البطن)، وفي السَّحايا الرَّقيقَة لدى حالات نادرة (بطانة الدماغ والحبل الشوكي) [66] والأنسجة الحَجاجِيّة (الأنسجة حول العين).[67] والموضع الأكثر شيوعًا لانتقال السرطان الفصيصي الغازي (ILC) هو العظام. تُعد نقائل الرئة والكبد أقل شيوعًا في السرطان الفصيصي الغازي (ILC) عنها في سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST).[68، 69] تجدون بيان المواضع الأخرى غير العادية على الموقع الإلكتروني لاتحاد مرضى سرطان الثدي الفصيصي (LBCA).

4. ما بعض الأعراض المحتملة للسرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي التي يجب إبلاغ الطبيب بها؟

قد تكون بعض الأعراض المحتملة لسرطان الثدي النقيلي المبلغ عنها هي آلام العظام، أو آلام البطن، أو التمدد و/أو الانتفاخ، أو ضيق التنفس، أو نزيف الحوض، أو الصداع، أو تغيرات في الرؤية أو مظهر العين. ونظرًا لأن سرطان الفصيصي الغازي (ILC) يمكن أن ينتقل إلى مواضع غير شائعة، فمن المهم للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي الفصيصي واختصاصيي الأورام أن يكونوا على دراية بهذه الاختلافات، وأن يناقشوا أهمية التعرف على الأعراض المحتملة الأخرى والإبلاغ عنها بالرجوع إلى هذه المواضع غير العادية للنقائل.

5. ما نوع التصوير المستخدم للبحث عن السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي؟

يعتمد نوع دراسات وفحوصات التصوير المستخدمة لتحديد السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي على موقع المواضع النقيلية. خيارات التصوير المتاحة هي مثل خيارات تصوير سرطان الثدي القنوي الحالية. وتشمل التصوير المقطعي المحوسب (CT)، ومسح العظام، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستخدام مستحضر فلوروديوكسي غلوكوز (FDG PET)، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستخدام الفلوروإستراديول (FES PET)، والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI). تبحث فحوصات العظام عن أدلة على إعادة تشكيل العظام، والتي تحدث غالبًا في مواضع النقائل العظمية. يعتمد التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستخدام مستحضر فلوروديوكسي غلوكوز (FDG-PET) على امتصاص أيض الجلوكوز في الجسم وهو طريقة حساسة للكشف عن آثار العلاج وتحديد مراحله ومراقبته. ومع ذلك، قد يكون أقل حساسية في الكشف عن آفات السرطان الفصيصي الغازي (ILC) من آفات سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST).[70] يمكن استخدام التصوير المقطعي المحوسب (CT) و/أو التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) و/أو التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) لتحديد الآفات في الكبد، ويمكن استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) لعرض مناطق أخرى مثل الدماغ بحثًا عن النقائل.[71] يستهدف عامل المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية الأحدث، الفلوروإستراديول (FES) F18، مستقبل هرمون الإستروجين، ويمكن استخدامه في بعض الحالات لتصوير سرطان الثدي إيجابي الإستروجين (ER+). وقد اعتُمد عامل التصوير هذا من قِبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) خصيصًا لتصوير سرطان الثدي المتكرر أو النقيلي. أثبتت مسوحات الفلوروإستراديول (FES) أنها مفيدة في تصور الأورام الفصيصية في أجزاء معينة من الجسم، ويجري دراسة الاستخدامات الأخرى لمسح الفلوروإستراديول (FES) في التجارب السريرية.[72] ومن أجل ضمان دقة اختبار الفلوروإستراديول (FES)، فقد لا يأخذ المرضى فولفيسترانت أو تاموكسيفين في وقت الاختبار. وهذا لأن الفلوروإستراديول (FES) أقل فاعلية في الكشف عن آفات الكبد.[73] يخضع التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) لكامل الجسم للتحقيق في الدراسات البحثية لأنه قد يكون مفيدًا للمساعدة في تصور السرطان الفصيصي الغازي (ILC) عندما لا تكون فحوصات التصوير المقطعي المحوسب (CT) والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني باستخدام مستحضر فلوروديوكسي غلوكوز (FDG PET) التقليدية مفيدة.[74]

6. ما مستوى الرعاية الحالي لعلاج السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي؟

يجري حاليًا التعامل مع السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي بنفس الطريقة التي تُعالج بها الأنواع الأخرى من سرطان الثدي النقيلي بناءً على نوعه الفرعي. يتلقى المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقيلي ذي مستقبلات الهرمونات الإيجابية نفس العلاج سواء كانوا مصابين بسرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST) أو السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي، حيث تُعد الأدوية المضادة للإستروجين والعلاجات الموجَّهة والعلاج الكيميائي علاجات قياسية للرعاية. وقد ثبُت في دراسات محدودة، أن مثبطات CDK4/6 ونوع واحد من العلاج الكيميائي يعملان أيضًا مع السرطان الفصيصي الغازي (ILC) كما هو الحال مع سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST).[75، 76] وبالمثل، يُعالج المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقيلي الثلاثي السلبي أو إيجابي بروتين HER2+ وفقًا لإرشادات العلاج سواء كان المريض مصابًا بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC) أو سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST)، باستخدام العلاج الموجَّه ضد بروتين HER2 و/أو العلاج الكيميائي. نشرت الجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري (ASCO) في عام 2020 أنواع العلاج المتاحة لجميع الأنواع الفرعية من سرطان الثدي النقيلي.[77] يستمر تحديث هذا المصدر الإلكتروني عند إجراء تغييرات بحثية فيما يتعلق بخيارات العلاج.

7. هل يجب النظر في جراحة الورم الأولي مع المرض النقيلي *الجديد*؟

يُعد إجراء جراحة للورم الأولي مع المرض النقيلي الجديد محل خلاف.[78] حددت تجربة عشوائية كبيرة أجريت في الولايات المتحدة أنه لا توجد فائدة عامة للبقاء على قيد الحياة من إزالة الورم الأولي، ولكنه مفيد للسيطرة الموضعية على مضاعفات السرطان بما في ذلك حدوث تلف للجلد/الالتهابات/الألم أو منع تكراره في الثدي.[79] أظهرت العديد من الدراسات الاسترجاعية الدولية الأخرى أنه قد يظهر تحسن في معدل البقاء على قيد الحياة لبعض المرضى مثل مرض النقائل المحدودة في العظام فقط (حيث ينتشر خمس نقائل أو أقل في عضو واحد).[80، 81] وتعد الجراحة الأولية مع المرض النقيلي الجديد هي قرار طبي شخصي يعتمد على الفرد وظروفه ويجب اتخاذ القرار بالمناقشة مع الفريق السريري.

8. هل يوصى باستخدام الخزعات في المرض النقيلي؟

غالبًا ما يوصى باستخدام الخزعات للتأكيد على تشخيص المرض النقيلي البعيد عندما يكون ذلك ممكنًا (هذا إذا كان الموضع النقيلي قابل للوصول إليه). يمكن أن تحدد الخزعة ما إذا كان السرطان قد تغير إلى نوع فرعي آخر (أي يمكن أن يصبح السرطان الأولي إيجابي الاستجابة للإستروجين (ER+) نقيلة سلبية الاستجابة للإستروجين (ER-))، والذي يمكن أن يحدث في حوالي 20% من الحالات بسبب مقاومة العلاج) وتساعد على تحديد خيارات العلاج المستقبلية.[65] يمكن أن يُظهر تنظير القولون و/أو التنظير الداخلي نقيلةً في البطن أو القولون، إذا لم تتضح الأعراض من خلال نتائج التصوير، ويمكن أن يساعد أيضًا فحص مسحة السائل النخاعي (CSF) أو "البزل الشوكي" في تأكيد تشخيص السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي أو مرض السحايا الرقيقة على وجه التحديد.[66]

9. هل يفيد الاختبار (الجسدي) الجينومي في السرطان الفصيصى الغازي (ILC) النقيلي؟

يمكن إجراء اختبار المؤشرات الحيوية في الأنسجة عن طريق أخذ الخزعة أو الخزعة السائلة (اختبار الدم) لتحديد الطفرات الجينومية في الأورام النقيلية إما عند إجراء التشخيص الأولي أو عند تطور المرض. تحتوي معظم أورام السرطان الفصيصى الغازي (ILC)على طفرة الكادهيرين CDH1 الجينومية، ولا يوجد لها علاج موجَّه حاليًا. تحتوي قرابة 40% من الأورام الفصيصية على طفرة جين فوسفينوسيتايد 3-كيناز PI3 (PIK3CA)، والتي يوجد لها علاج موجَّه معتمد، وهو: دواء ألبيليسيب لمرضى السرطان النقيلى إيجابي الإستروجين (ER+). تحتوي قرابة 5% من الأورام الفصيصية على طفرات فى جين HER2 (*ERBB2*)، ما يؤثر على مسار جين HER2.[82] تجري دراسة دواء نيراتينيب (وهو دواء معتمد لسرطانات الثدي إيجابية HER2+) للعلاج فى سرطانات الثدي النقيلية إيجابية الإستروجين (ER+)، بما في ذلك المرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصى الغازي (ILC)، مع وجود طفرات *ERBB2* في التجارب السريرية الجارية.[83، 84] قد يُجدي اختبار المؤشرات الحيوية نفعًا أيضًا في تحديد المقاومة المضادة للإستروجين مثل اكتشاف طفرات جين *ESR1* (الترميز الجيني للإستروجين (ER))[85] وغيرها من الطفرات مثل *RB1* التي قد تشكل مقاومة تجاه مثبطات CDK4/6.[86] وفي دراسات أخرى، تُظهر نقيلة السرطان الفصيصي الغازي (ILC) وجود عبء طفري أعلى للورم (TMB) بالنسبة إلى سرطان القنوات الغازي غير محدد النوع (IDC/NST). ويُعتقد أن هذا من شأنه التحفيز على تطوير المزيد من خيارات العلاج باستخدام مثبطات نقاط التفتيش المناعية. المرضى الذين يعانون من مرض نقيلي وعبء طفري كبير للورم، هم المرشحون حاليًا للعلاج بمثبط نقاط التفتيش المناعية بمبروليزوماب.

10. ما الاختبارات الأخرى التي تُوضع في الاعتبار بالنسبة إلى مرض السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي؟

تُستخدم علامات الأورام في الدم مثل CA15-3 أو CA27.29 أحيانًا لتتبع تطور المرض النقيلي أو الاستجابة للعلاج.

11. هل هناك تجارب سريرية أُجريت بخصوص السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي؟
يوجد العديد من التجارب السريرية المتاحة للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي النقيلي والعديد من التجارب لمرضى سرطان الثدي النقيلي إيجابي الإستروجين (ER+). قد تحتوي بعض هذه التجارب على مجموعات فصيصية أو مجموعات فرعية من المرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) في تحليلها النهائي. لا يوجد سوى عدد قليل من التجارب التي تستهدف على *وجه التحديد* السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي.[87] هناك بعض تجارب التصوير الجارية شاملةً مرضى سرطان الثدي الفصيصي النقيلي، والتجارب الأوروبية التي تدرس تحديدًا آثار العلاج على السرطان الفصيصي الغازي (ILC). راجع الموقع الإلكتروني لاتحاد مرضى سرطان الثدي الفصيصي (LBCA) للاطلاع على التجارب السريرية الحالية الخاصة بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC). تُعد معايير **RECIST** (معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة)، التي تتطلبها معظم التجارب، واحدة من التحديات الرئيسية في تقييم فاعلية التجارب السريرية مع مرضى السرطان الفصيصي النقيلي.[88] ونظرًا للنمط المنتشر من السرطان الفصيصي (ILC)، فقد لا يشكل كتلة قابلة للقياس يمكن متابعتها، ما يجعل هؤلاء المرضى غير مؤهلين لإجراء العديد من التجارب. وفي إحدى المراجعات الحديثة، أظهرت أن المرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصي الغازي النقيلي لم يُركز عليهم بشكل كافٍ في التجارب السريرية لسرطان الثدي.[89] يتمثل التحدي الرئيسي الثاني في إجراء التجارب السريرية التي تشمل مجموعة السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي في انخفاض النسبة المئوية للمرضى الذين يعانون من السرطان الفصيصي الغازي (ILC) النقيلي مقارنةً بسرطان القنوات الغازي (IDC)، ولذلك من المهم زيادة أعداد مرضى السرطان الفصيصي في التجارب، فيما يتعلق بالتعاون بين المؤسسات والتجارب المتعددة المراكز التي تشمل المجموعات الفصيصية. يمكن أن يساعد التسجيل في التجارب السريرية في تعزيز التقدم البحثي، وقد ثبُت أنه يؤدي إلى زيادة معدل البقاء على قيد الحياة.[89]

الأسئلة المتكررة/المصادر الإضافية

1. كيف يمكنني التعرف على التجارب السريرية والدراسات البحثية لمعرفة المزيد عن السرطان الفصيصي الغازي (ILC)؟
هناك العديد من الأدوات والروابط عبر الإنترنت للعثور على الدراسات البحثية والتجارب السريرية مثل Clinical Trials.gov، أو breastcancertrials.org* أو أداة التجارب النقيلية metastatic trials tool*. لا تقتصر معظم التجارب السريرية على السرطان الفصيصي الغازي (ILC) بعينه، ولكن يمكن أن تشتمل أو تحتوي على مجموعة من المرضى المصابين بسرطان الثدي الفصيصي. يوجد عدد قليل من التجارب المَعنية بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC) مدرجة في الموقع الإلكتروني لاتحاد مرضى سرطان الثدي الفصيصي (LBCA).

2. هل يوجد اختصاصيون سريريون في سرطان الثدي الفصيصي يمكنني زيارتهم؟
على الرغم من أن بعض أطباء الأورام يجرون أبحاثًا حول السرطان الفصيصي الغازي (ILC) ويدرسونه، إلا أنهم لا يعتبرون أنفسهم متخصصين ولا يوجد حاليًا تخصص سريري قائم في السرطان الفصيصي. لا يُوصي اتحاد مرضى سرطان الثدي الفصيصي (LBCA) أيضًا بمقدمي خدمات صحية أو مرافق علاجية محددة بغض النظر عن التخصص. يقترح اتحاد مرضى سرطان الثدي الفصيصي (LBCA) أنه إذا لم يتلق أحدهم بالفعل الرعاية من أحد مراكز السرطان في جميع أنحاء البلاد المعتمدة من المعهد الوطني للسرطان (NCI)، فقد يتابع الأفراد ذلك الأمر أو ينظرون في رأي طبي ثانٍ بمثل هذا المركز إذا توفر لهم. تُعالج مراكز السرطان هذه أعدادًا أكبر من المرضى، وتفحص المزيد من مرضى سرطان الثدي الفصيصي، وتعمل بوصفها مراكز للبحث وعلاجات السرطان المتطورة.

3. متى ينبغي النظر في رأي طبي ثانٍ؟
الآراء الطبية الثانية دائمًا ما تُعد خيارًا، وقد تمنح بعض الطمأنينة أو الوضوح حول معلومات التشخيص والعلاج. ومن ناحية طلب الرأي الطبي الثاني من عدمه، وموعد التماسه، فهو قرار شخصي. يمكن التماس آراء طبية ثانية للحصول على المشورة العلاجية وتفسير الأشعة ومراجعة التشريح المَرضي. وبفضل التطورات الحديثة في الطب عن بُعد، أصبحت الآراء الثانية الافتراضية أمرًا ممكنًا. يُقدم المعهد الوطني للسرطان بعض الإرشادات المفيدة حول الوقت الذي قد تفكر فيه في طلب رأي طبي ثانٍ.

4. أين يمكنني معرفة المزيد؟
لمزيد من المعلومات والمصادر، تفضل بزيارة الموقع الإلكتروني لاتحاد مرضى سرطان الثدي الفصيصي (LBCA : lobularbreastcancer.org) . من خلال موقعنا الإلكتروني ووسائل التواصل الاجتماعي، نُقدّم منصة لعرض ومناقشة الأبحاث والنتائج الحالية بشأن السرطان الفصيصي الغازي (ILC)، والندوات عبر الإنترنت، ومقاطع الفيديو، ومدونات حول موضوعات السرطان الفصيصي الغازي (ILC) والتدريبات الداعمة ذات الصلة، كما تجدون مجتمعًا شبكيًا للأفراد الذين شُخّصوا بالسرطان الفصيصي الغازي (ILC) أو يتعايشون معه. نحتفظ أيضًا بمكتبة للدراسات الحالية بشأن سرطان الثدي الفصيصي، ونحدد التجارب السريرية المُسجل بها أفراد مصابون بمرض السرطان الفصيصي الغازي (ILC)، ونوفر فرصًا للتدريبات والأدوات الداعمة لمرضى السرطان الفصيصي الغازي (ILC) التي يمكن من خلالها للمرضى ومقدمي الرعاية أن يتعلموا دعم التقدم البحثي وزيادة الوعي وتثقيف الآخرين حول السرطان الفصيصي الغازي (ILC). يُتيح اتحاد مرضى سرطان الثدي الفصيصي (LBCA) مجموعة أدوات داعمة تحقيقًا لهذا الغرض. لدى اتحاد مرضى سرطان الثدي الفصيصي (LBCA) أيضًا صفحة عبر الفيسبوك ويُصدر نشرة إخبارية شهرية يمكنك الاشتراك فيها.

***يُرجى ملاحظة الآتي: الأسئلة المتكررة هذه مخصصة لأغراض معلوماتية وتعليمية فقط. المعلومات الواردة في هذه الصفحات أو** الروابط يجب ألا تحلّ أبدًا محل المشورة الطبية المتخصصة.*

The translation of this document was supported by Seagen.

[1] Ciriello G, Gatza 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, Bismeijer T, de Koning L, Peeters JK, Schouten PC, Rueda OM, Bosma AJ, Tarrant F, Fan Y, He B, Xue Z, Mittempergher L, Kluin 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, Boafo 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] Wecsler J, Jeong YJ, Raghavendra AS, Mack WJ, Tripathy D, Yamashita MW, Sheth PA, Hovanessian 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 ^{18}F-FES and ^{18}F-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-Garcia 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, Koksal 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.