Domande frequenti sul carcinoma lobulare invasivo

Pubblicazione: 2018, aggiornamento: 26/01/2023

Le presenti domande frequenti hanno uno scopo puramente informativo e divulgativo e si propongono di aiutare pazienti e assistenti a conoscere il carcinoma lobulare della mammella. Si precisa che le risposte fornite in questo documento riflettono l'opinione prevalente negli Stati Uniti. Le informazioni non intendono sostituire i consigli e le informazioni che le pazienti ricevono dai propri medici. Sono necessari ulteriori studi clinici e ricerche per migliorare gli esiti dei trattamenti sistemici, quali trattamento endocrino, chemioterapia, immunoterapie, diagnostica per immagini e trattamenti mirati, nonché delle potenziali future terapie mirate o dell'immunoterapia che potrebbero portare a esiti migliori a lungo termine per le pazienti con carcinoma lobulare invasivo (invasive lobular carcinoma, ILC) . Ulteriori informazioni sulle priorità della ricerca sull'ILC della Lobular Breast Cancer Alliance (LBCA) sono consultabili facendo clic su questo collegamento.

DOMANDE FREQUENTI DI TIPO GENERALE SULL'ILC

1. Cosa si intende per carcinoma lobulare invasivo (o infiltrante) e perché è una forma peculiare?
L'ILC è il secondo sottotipo istologico più comune di cancro della mammella dopo il cancro invasivo del dotto mammario (invasive ductal cancer, IDC), noto anche come cancro invasivo del dotto mammario non di tipo speciale (no special type, NST). Di sovente, l'ILC si presenta come neoplasia proliferativa di basso grado a decorso indolente. In altri termini, le cellule tumorali assomigliano maggiormente a quelle normali, pertanto il carcinoma tende a crescere e a diffondersi con lentezza. Al pari della gran parte delle neoplasie a carico della mammella, l'ILC tende a essere positivo al recettore degli estrogeni (estrogen receptor, ER), positivo al recettore del progesterone (progesterone receptor, PR) e negativo al recettore di tipo 2 del fattore di crescita dell'epidermide umano (human epidermal growth factor receptor 2, HER2). Talvolta, l'ILC può essere di tipo triplo negativo (mancanza di espressione di ER, PR e HER2) o positivo all'HER2 (HER2+), tuttavia, tale casistica è rara. Alla luce di ciò, è evidente che il comportamento clinico e le caratteristiche molecolari dell'ILC siano distinti rispetto a quelli dell'IDC[1, 2, 3]. Una delle caratteristiche importanti dell'ILC è la perdita della capacità delle cellule tumorali di aderire alle altre cellule, denominata "adesione cellula-cellula". La mancanza di adesione cellulare implica che l'ILC non formi una massa come fanno altri tipi di cancro della mammella, ad esempio l'IDC NST. Piuttosto, tale neoplasia prolifera in quella che viene definita una modalità di "infiltrazione diffusa" o, in maniera più esplicita, sotto forma di linee cellulari separate. L'incapacità di adesione cellulare dell'ILC è riconducibile alla perdita di una proteina funzionante chiamata E-caderina[4, 5]. Tale perdita è spesso dovuta a una mutazione inattivante nel gene *CDH1*. La modalità di proliferazione delle neoplasie di tipo ILC può renderle più difficili da percepire alla palpazione, da rilevare negli esami di diagnostica per immagine e, dunque, da diagnosticare[1, 3, 6]. Di conseguenza, quando diagnosticata, la neoplasia potrebbe essere più grande e/o in stadio più avanzato. Inoltre, ci sono altre caratteristiche molecolari che sono più prevalenti o meno frequenti nell'ILC rispetto all'IDC [7, 8].

2. Quanto è comune l'ILC?
L'ILC è il secondo tipo istologico più comune di cancro della mammella diagnosticato, rappresentando circa il 10-15% di tutte le neoplasie di tale tipo [9]. Ogni anno vengono diagnosticati circa 43.000 nuovi casi di ILC[10]. L'ILC colpisce in misura le donne rispetto ad altri tipi di neoplasia a carico del rene, del cervello, del pancreas, del fegato o delle ovaie[11]. Dal 2004, l'incidenza di tutti i tipi di cancro della mammella è aumentata, ogni anno, dello 0,5%[12].

3. Quali sono i diversi sottotipi di ILC?
L'ILC classico è il sottotipo più comune di carcinoma lobulare della mammella, ma ne esistono altri sottotipi, come l'ILC pleomorfo che rappresenta una percentuale di ILC inferiore al 5%[13] e che, di sovente, è associato un indice di proliferazione aumentato (Ki67) e a un grado più elevato. In altri termini, il cancro cresce più rapidamente e in modo aggressivo rispetto all'ILC classico. L'ILC pleomorfo mostra anche una minore positività del recettore ormonale e una maggiore sovraespressione (positività) di HER2 rispetto all'ILC classico. Fra gli altri sottotipi meno comuni di ILC si annoverano la variante tubulo-lobulare, quello solida e quella alveolare, le quali hanno caratteristiche cellulari e microscopiche differenti[2].

4. In che modo l'ILC si distingue dal più comune cancro invasivo del dotto mammario NST?
L'IDC NST è il tipo più comune di cancro della mammella. Le sue cellule hanno un aspetto, un'attività tumorale e una biologia o comportamento diversi rispetto all'ILC. Difatti, a differenza di quest'ultimo, la maggior parte dei tipi di IDC NST esprime E-caderina e tende a formare un nodulo nel seno. Alcune pazienti con ILC metastatico possono presentare una maggiore probabilità che le metastasi raggiungano organi che costituiscono siti meno comuni rispetto ai siti in cui metastatizza l'IDC NST, quale il tratto gastrointestinale[14]. Le pazienti con ILC tendono ad avere un'età più avanzata nonché a presentare una neoplasia di volume maggiore e in stadio più avanzato alla diagnosi e un numero maggiore di linfonodi positivi. La peculiarità delle caratteristiche dell'ILC pongono degli ostacoli alla diagnosi iniziale, agli esami di diagnostica per immagini volti alla stadiazione e all'arruolamento nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.

5. In che modo l'ILC si differenzia dall'IDC NST in termini di sopravvivenza a lungo termine?
Sebbene l'ILC primario possa essere di grado e livello di proliferazione inferiore rispetto all'IDC NST, può parimenti ripresentarsi dopo il trattamento iniziale. Studi recenti suggeriscono una maggiore tendenza alla recidiva tardiva dopo cinque anni nelle pazienti con ILC rispetto a quelle con IDC NST. Sebbene in alcuni studi sia stato dimostrato che alcune pazienti con ILC possono avere un tasso di sopravvivenza leggermente peggiore rispetto alle pazienti con IDC NST, non vi sono ancora studi che abbiano indicato nello specifico a quali sottopopolazioni di pazienti con ILC si applica tale constatazione[15, 16].

6. Quali sono le caratteristiche fisiche dell'ILC?
Le manifestazioni dell'ILC a carico del seno possono variare da asintomatiche alla presenza di variazioni visibili nel tessuto mammario. All'autopalpazione, l'ILC può talvolta far percepire la sensazione di turgore o di presenza di una massa. L'autopalpazione regolare viene incoraggiata modo da poter percepire o notare variazioni o differenze. La percezione di nuovo turgore o il rilevamento di una massa necessita di ulteriore valutazione. Talvolta, il cancro ella mammella, incluso l'ILC, può generare un raggrinzimento visibile a occhio nudo o una trazione della pelle, un appiattimento o un'inversione del capezzolo, un indurimento della pelle inspiegabile o una fossetta visiva o un incavo nel seno. Una mammella potrebbe apparire più grande o avere una forma diversa rispetto all'altra. A volte, al consulto, le pazienti possono presentarsi con una mammella rimpicciolita in quanto il carcinoma tirerà il tessuto circostante. Il dolore al seno è un sintomo meno comune. L'ILC potrebbe non essere affatto rilevabile all'autopalpazione, anche quando è grande in termini di volume[3, 17]. I linfonodi ingrossati potrebbero anche non essere percepiti nell'ascella. In caso di riscontri sospetti, è opportuno segnalarli immediatamente al proprio medico.

7. Vi sono fattori di rischio genetici (ereditari) per l'ILC?
Se le mutazioni in alcuni geni possono aumentare il rischio di sviluppare il cancro della mammella, specifiche mutazioni ereditarie a carico del gene *CDH1* possono essere causa di rischio per l'intero arco della vita di sviluppare sia l'ILC sia il cancro gastrico diffuso ereditario (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC). La gran parte delle pazienti con l'ILC non presenta questa mutazione che, difatti, è rara[18]. Il più delle volte, per le pazienti potrebbero essere richiesti, alla diagnosi, test genetici se vi è un'anamnesi personale o familiare di cancro della mammella[19, 20], un'età inferiore a 50 anni e a seconda della storia familiare personale e dell'appartenenza etnica[21] . Le pazienti con carcinoma lobulare della mammella a carico di entrambe le mammelle e di età inferiore ai 50 anni o a carico di una sola mammella e con una storia familiare di tale neoplasia e diagnosi prima dei 45 anni, potrebbero essere sottoposte, nello specifico, a test per mutazione del gene *CDH1*[22]. Anche le mutazioni a carico di altri geni, inclusi *BRCA1, BRCA2, CHEK2* e *PALB2*, aumentano il rischio di cancro della mammella[23].

8. Cosa si intende per iperplasia lobulare atipica (ALH) e per carcinoma lobulare in situ (LCIS)?
Sebbene l'iperplasia lobulare atipica (atypical lobular hyperplasia, ALH) e il carcinoma lobulare in situ (lobular carcinoma in-situ, LCIS) non siano considerati forme di neoplasia, entrambe le lesioni sono costituite da cellule anomale che condividono le caratteristiche delle cellule tumorali riscontrate nell'ILC. Se con il termine iperplasia si intende una crescita eccessiva di cellule, con l'aggettivo "atipica" si intende che le cellule sembrano anomale. In entrambe le suddette lesioni, le cellule anomale crescono all'interno dei lobuli (ghiandole mammarie) o dei dotti mammari, ma non hanno ancora iniziato a crescere attraverso o all'esterno della parete dei lobuli o dei dotti. La diagnosi di queste lesioni nella mammella è associata a un aumentato rischio di sviluppare il cancro della mammella a carico di entrambi i seni. Le suddette lesioni sono altresì considerate "precorritrici non obbligate del carcinoma mammario invasivo", ovverosia le pazienti con ALH o LCIS potrebbero non sviluppare mai il cancro. Questi risultati patologici sono dunque interpretati come marcatori di un aumento del rischio di cancro della mammella[24].

9. Quali sono i diversi sottotipi di LCIS e quali sono le sue varianti?
La diagnosi di LCIS indica che la paziente è a maggior rischio e può sviluppare il cancro della mammella a carico di entrambi i seni (non necessariamente di tipo ILC). Attualmente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) classifica tre varianti di LCIS: classico (classic lobular carcinoma in-situ, CLCIS), florido (florid lobular carcinoma in-situ, FLCIS) e pleomorfo (pleomorphic lobular carcinoma in-situ, PLCIS). Queste varianti non invasive condividono alcune caratteristiche molecolari con quelle invasive aventi lo stesso nome, suggerendo un'origine cellulare simile. In molti presidi, le pazienti con LCIS classico non vengono sottoposte a escissione (intervento chirurgico) in ragione dei bassi tassi di sovrastadiazione ("upstage"), ossia bassi casi di mutazione in invasivo. Le varianti pleomorfiche e floride del LCIS sono ritenute lesioni geneticamente e biologicamente più avanzate rispetto al LCIS classico. I tipi CLCIS, FLCIS e PLCIS diagnosticati con agobiopsia sono talvolta trattati mediante escissione chirurgica. A seguito della suddetta procedura, la diagnosi finale potrebbe essere aggiornata a cancro invasivo in non meno del 40% di campioni bioptici[25].

DOMANDE SPECIFICHE SUL CARCINOMA LOBULARE DELLA MAMMELLA

1. Cosa significa "sottotipo istologico"?
Il termine "istologia" si riferisce a ciò che viene osservato quando le cellule vengono esaminate al microscopio. I sottotipi istologici sono i gruppi più piccoli in cui una neoplasia, come l'ILC, è suddivisibile in base a determinate caratteristiche osservate al microscopio.

2. Quali sono i recettori ritenuti importanti nel cancro della mammella?
I recettori sono proteine presenti sulla superficie o all'interno delle cellula. I recettori si legano a proteine molto specifiche (i ligandi). Fra gli esempi di recettori ritenuti importanti nel cancro della mammella si annoverano i recettori degli estrogeni e del progesterone (ER e PR) o il recettore di tipo 2 del fattore di crescita dell'epidermide umano (HER2). Quando i ligandi si legano ai recettori, avvengono attività cellulari specifiche, ad esempio la stimolazione della proliferazione o della migrazione cellulare. Se le cellule tumorali sono "positive" a un recettore, significa che lo esprimono molto. Questo aspetto è rilevante nel cancro della mammella poiché se una neoplasia è HER2+ o ER+ ("positiva"), molto probabilmente le cellule tumorali risponderanno (verranno uccise) rispettivamente alla terapia anti-HER2 o anti-ER. Di contro, se la neoplasia è "negativa" ai suddetti recettori, non risponderà alle terapie mirate. La neoplasia negativa ai recettori ormonali (ER e PR) e negativa a HER2 è considerata un carcinoma mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC). La positività al recettore degli androgeni (androgen receptor, AR)[26, 27] e la bassa positività a HER2[28] sono diventate aree di studio per il trattamento mirato dei tumori al seno.

3. Cosa si intende per esame immunoistochimico?
L'esame immunoistochimico si configura come una tecnica diagnostica che prevede uno specifico processo di colorazione eseguito su tessuto di cancro della mammella asportato in sede di biopsia o di intervento chirurgico. L'esame immunoistochimico viene eseguito dai reparti di patologia nell'ambito della diagnosi di cancro della mammella e viene impiegato per scoprire se le cellule tumorali esprimono il recettore degli estrogeni (ER), il recettore del progesterone (PR) e il recettore di tipo 2 del fattore di crescita dell'epidermide umano (HER2). Inoltre, ricorrendo all'espressione o all'assenza della proteina E-caderina, il suddetto esame permette di precisare se il cancro della mammella interessa il dotto mammario o è di tipo lobulare. In ultimo, impiegando marcatori come la proteina Ki67 o MIB1, l'esame immunoistochimico può essere utile per stabilire la velocità di proliferazione tumorale.

4. Cosa si intende per antigene Ki-67?
L'antigene Ki-67 è una proteina la cui concentrazione aumenta man mano che le cellule si preparano a proliferare (dividersi). Il processo di colorazione è in grado di misurare la percentuale di cellule tumorali positive all'antigene Ki-67. Maggiore è il numero di cellule positive, più rapide saranno la loro divisione e la formazione di nuove cellule. La presenza dell'antigene Ki-67 può essere impiegata come segno della velocità di crescita del cancro. La quantificazione dei livelli di Ki-67 non rientra negli esami di routine ma, in alcuni casi, può essere di supporto a guidare le decisioni terapeutiche dell'équipe medica.

5. La densità mammaria è causa di ILC?
La densità mammaria riflette la quantità di tessuto fibroghiandolare rispetto alla quantità di tessuto adiposo presente nel seno. Le donne con tessuto mammario denso hanno un rischio doppio di sviluppare qualsiasi tipo di cancro della mammella. Non vi sono dati che attestino che la densità aumenti il rischio di specifici tipi di cancro della mammella, ad esempio, quello lobulare. Nei referti di mammografia, la densità tissutale è classificata in base ai livelli BI-RADS da 1 a 4. Al livello quattro corrisponde un tessuto "estremamente denso". Alle donne che presentano un livello di densità mammaria da moderato (categoria 3) a estremamente denso (categoria 4) potrebbe essere proposto di sottoporsi a metodi di screening supplementari, in quanto l'ILC è difficile da rilevare in caso di seno denso[29].

6. Vi è un nesso tra l'uso di terapia ormonale sostitutiva e lo sviluppo di LCIS o ILC?
L'uso in post-menopausa della terapia ormonale sostitutiva (TOS) sia con progesterone sia con estrogeni è stato associato ad un aumentato rischio di cancro della mammella. Sebbene non siano stati condotti ampi studi volti a stabilire se l'utilizzo della TOS aumenti il rischio di carcinoma mammario lobulare, in uno studio di confronto tra non utilizzatrici di TOS e utilizzatrici di terapia ormonale sostitutiva combinata di estrogeni e progestinici (TOS combinata), è emerso che chi aveva impiegato la TOS per almeno sei mesi presentava un rischio elevato di carcinoma lobulare della mammella[30].

DOMANDE FREQUENTI SUGLI ESAMI DI DIAGNOSTICA PER IMMAGINI PER LA NEOPLASIA DI TIPO LOBULARE

1. Qual è la differenza tra uno screening di routine e una mammografia diagnostica?
Le mammografie di screening vengono eseguite su donne che non presentano segni o sintomi di cancro della mammella e a cui non è stata diagnosticata tale neoplasia negli ultimi tre anni. Lo screening del cancro alla mammella nella popolazione generale ha lo scopo di rilevare tale neoplasia non sospetta allo stadio iniziale. Le mammografie diagnostiche vengono in genere eseguite su donne con anamnesi recente di cancro della mammella, sintomi o reperti anomali all'esame obiettivo o che sono considerate a rischio più elevato di tale neoplasia alle visite di controllo se vengono identificate anomalie in sede di mammografia di screening.

2. Perché l'ILC è più difficile da rilevare alla mammografia?
Dal momento che, in genere, si sviluppa secondo una conformazione lineare che interessa l'intero seno, senza alterare le strutture circostanti o provocare la formazione di noduli, l'ILC risulta più difficile da rilevare rispetto all'IDC NST in sede mammografica ed ecografica. In alcuni studi sull'ILC, è emerso che la densità del tessuto mammario riduce ulteriormente la sensibilità delle mammografie fino all'11%. [3, 31].

3. Sono disponibili strumenti di diagnostica per immagini alternativi alla mammografia?
Per la diagnostica per immagini supplementare nelle donne con seno denso o in quelle a maggior rischio d,i cancro della mammella, è possibile ricorrere all'**ecografia**. Nelle donne i cui esami mammografici hanno restituito esiti normali, l'ecografia è stata in grado di rilevare ulteriori 3,5 tumori ogni 1000 donne sottoposte a screening.

La **risonanza magnetica** (**RM**) è raccomandata per le donne con un rischio di sviluppare cancro della mammella nel corso della vita superiore al 20%, quali coloro che presentano mutazioni a carico dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, un'importante anamnesi familiare di tale neoplasia, un'anamnesi personale di cancro della mammella in giovane età e nelle sopravvissute allo stesso con seno denso. La RM vanta la più alta sensibilità rispetto a tutte le modalità di diagnostica per immagini di rilevare il cancro della mammella[32]. La RM può altresì rivelarsi utile per la stadiazione preoperatoria di alcune neoplasie a carico del seno. In un recente studio in cui la RM veniva utilizzata prima dell'intervento chirurgico per carcinoma lobulare della mammella, il 21,5% delle pazienti interessate ha cambiato piano chirurgico, ovverosia si è assistito al passaggio dalla chirurgia conservativa del seno a un'altra operazione dopo aver ottenuto i risultati della suddetta procedura diagnostica. La correlazione patologica chirurgica finale si è rivelata migliore con la RM rispetto all'ecografia o alla mammografia. Dal momento che la RM è in grado di identificare aree multifocali del tumore non riscontrate dalla mammografia, questa informazione può essere utile nella scelta dell'entità dell'intervento chirurgico[33, 34].

La **mammografia spettrale con mezzo di contrasto (contrast enhanced spectral mammography, CESM)** è un tipo speciale di mammografia che si avvale del mezzo di contrasto per favorire il rilevamento delle dimensioni e dell'estensione dei tumori della mammella. In diversi piccoli studi, è stata dimostrata la superiorità della CESM rispetto alle mammografie 2D e alla RM in termini di sensibilità e risultati falsi positivi. Inoltre, tale metodica può essere particolarmente utile per lo screening nelle donne con anamnesi di cancro della mammella e con seno denso o nelle donne a rischio intermedio di sviluppare tale neoplasia[35, 36]. Sono in corso studi per replicare e convalidare questi risultati. Di conseguenza, la CESM non è disponibile su larga scala e non fa parte dello standard terapeutico.

L'**imaging molecolare del seno (molecular breast imaging, MBI)** è un'altra tecnica in cui è previsto l'impiego di traccianti radioattivi per evidenziare il tessuto anomalo che li assorbe. In termini di tassi di rilevamento, tale tecnica è quasi paragonabile alla RM e particolarmente utile nelle pazienti con tessuto mammario denso[37] . Ciononostante, l'acquisizione delle immagini di ciascuna mammella richiede 10 minuti e, a differenza di altre modalità di diagnostica per immagini del seno, il radiotracciante espone l'intero organismo alle radiazioni. Sebbene la tecnica di MBI possa essere particolarmente utile nelle donne con tessuto mammario denso e di ausilio quando la RM non è disponibile o possibile, non vi è, al momento, consenso clinico sulle indicazioni per l'uso e questo tipo di esame di diagnostica per immagini non fa parte dello standard terapeutico[38] . Pochi centri impiegano la tecnica di MBI se è disponibile la RM.

4. Quale esame di diagnostica per immagini è raccomandato dopo la conclusione del trattamento antitumorale nell'ILC allo stadio iniziale (1-3)?

Dopo la conclusione del trattamento antitumorale, si raccomanda in genere di eseguire la mammografia a cadenza annuale, in quanto è stato dimostrato che in questa popolazione migliora significativamente la sopravvivenza nel cancro della mammella[39]. Nei casi in cui la mammografia non è riuscita a rilevare l'ILC, possono essere raccomandati esami di diagnostica per immagini supplementari, quali l'ecografia e la RM. Dal momento che le singole circostanze sono diverse, la decisione finale sarà presa di concerto tra la paziente e l'équipe medica.

DOMANDE FREQUENTI SUI TRATTAMENTI PER LA NEOPLASIA DI TIPO LOBULARE

1. Qual è l'attuale standard terapeutico per il trattamento del carcinoma lobulare della mammella primario (tumore della mammella)?

Il piano di trattamento dell'ILC per ogni soggetto dipende da svariati fattori, tra cui si annoverano le dimensioni e lo stadio del cancro, i fattori genetici, l'interessamento dei linfonodi, la salute generale e le preferenze della paziente stessa. Attualmente, non esistono linee guida di trattamento specifiche per l'ILC. Lo standard terapeutico per il trattamento in fase iniziale dell'ILC positivo ai recettori ormonali è il medesimo impiegato per l'IDC NST positivo ai recettori ormonali. Il trattamento raccomandato includerà probabilmente l'intervento chirurgico (lumpectomia o mastectomia), la radioterapia e le terapie sistemiche (quale la chemioterapia o la terapia ormonale).

- **Intervento chirurgico**

La pianificazione chirurgica tiene conto del modo migliore per asportare l'intera tumore (ovverosia, ottenere "margini netti" attorno al tessuto asportato). Nei casi in cui le dimensioni del tumore sono talmente cospicue da non permettere di lasciare sufficienti margini liberi dal cancro o sufficiente tessuto mammario normale, potrebbe essere raccomandato l'espletamento della mastectomia.[3] Anche la lumpectomia oncoplastica, una tecnica speciale che prevede l'asportazione del tessuto, è stata studiata come alternativa per eliminare in modo più efficace i margini nell'ILC.[40] L'iniziale terapia conservativa del seno può richiedere un ulteriore intervento chirurgico se i margini sono positivi in termini di ulteriore asportazione del tessuto tumorale. Tale assunto è particolarmente vero per il carcinoma lobulare, il quale il più delle volte si presenta sotto forma di malattia diffusa e con lesioni multifocali (diverse aree di interessamento tumorale all'interno della mammella) che potrebbero essere difficili da rilevare mediante gli esami di diagnostica per immagini preoperatori e durante l'intervento chirurgico[41]. I dati a lungo termine suggeriscono che la scelta dell'intervento chirurgico (la lumpectomia rispetto alla mastectomia) non influisce sulla sopravvivenza a lungo termine[42, 43].

La terapia neoadiuvante (trattamento medico sistemico precedente all'intervento chirurgico) seguita dalla lumpectomia può rappresentare un'alternativa per ridurre le dimensioni del tumore, agevolare l'asportazione chirurgica e valutare la risposta del tumore alla terapia prima di quest'ultima nonché guidare le scelte di trattamento dopo la procedura.

Le opzioni chirurgiche post-mastectomia includono la sutura estetica piatta (ossia senza ricostruzione), l'utilizzo di protesi mammarie o l'espletamento di interventi chirurgici con lembo in cui è previsto l'impiego del tessuto adiposo o muscolare della paziente per creare nuove mammelle. Alle pazienti viene solitamente indicato di rivolgersi al reparto di chirurgia plastica per disquisire sulle opzioni post-mastectomia.

- **Radioterapia**

La radioterapia impiega raggi ad alta energia per uccidere il materiale genetico presente nelle cellule tumorali. Il piano di trattamento della singola paziente potrebbe includere le radiazioni a seconda della procedura (lumpectomia o mastectomia), della sede anatomica del cancro e di altri fattori.

La radioterapia a fasci esterni (external beam radiation therapy, EBRT) concentra le radiazioni su un'area specifica del corpo, quali il seno, l'area sopraclavicolare (parete toracica) e l'ascella, a seguito di rimozione o identificazione di linfonodi positivi. Questo tipo di trattamento è in grado di distruggere qualsiasi area microscopica residua del cancro allo scopo di prevenire la recidiva a livello locale.

L'irradiazione parziale della mammella (partial breast irradiation, PBI)[44] e la radioterapia intraoperatoria[45] sono state studiate come trattamenti alternativi all'ERBT ma non è stato dimostrato in modo definitivo che siano altrettanto efficaci per l'uso di routine nell'ILC.

- **Terapie mediche**

Il motivo principale per cui il trattamento medico, conosciuto anche con il nome di terapia sistemica, viene prescritto a seguito dell'asportazione tumorale è prevenire la recidiva del cancro, sia a carico del seno sia di altre aree del corpo. Sono disponibili numerose diverse categorie di trattamenti medici tra cui la terapia endocrina, la chemioterapia, l'immunoterapia e altre terapie mirate.

- **Terapie endocrine (antiormonali)**

Dal momento che molti carcinomi lobulari sono positivi al recettore degli estrogeni (ER), le terapie endocrine sono un caposaldo nel trattamento di questo tipo di neoplasia. Gli inibitori dell'aromatasi (IA) sono spesso prescritti alle donne in postmenopausa e il tamoxifene alle donne in premenopausa. Alcune donne in premenopausa assumeranno il tamoxifene o un IA in combinazione con la soppressione ovarica, in particolare quelle pazienti ad alto rischio di recidiva del cancro. In un ampio studio retrospettivo di confronto tra il letrozolo e il tamoxifene, è stata dimostrata la superiorità del letrozolo per le pazienti con diagnosi di carcinoma lobulare rispetto a quello a carico del dotto mammario. Tuttavia, tale constatazione necessita di ulteriore convalida [46]. Una sperimentazione clinica in corso sta studiando l'eventuale superiorità di una specifica terapia endocrina nelle donne con ILC in postmenopausa.

La durata standard della terapia endocrina è di cinque anni sebbene la determinazione della sua durata ottimale sia un'area di ricerca attiva. Il Breast Cancer Index insieme ad altri fattori (dimensione del tumore, grado e interessamento linfonodale) può contribuire a guidare le decisioni di estensione della terapia endocrina oltre i cinque anni[47, 48].

- **Chemioterapia**

La decisione di ricorrere alla chemioterapia è determinata da molteplici fattori, tra cui caratteristiche cliniche e patologiche, quali dimensioni del tumore, positività o negatività dei linfonodi, grado del tumore, marcatori tumorali e test prognostici molecolari (quale Mammaprint o Oncotype DX). I test prognostici possono essere di ausilio nel determinare se un particolare tipo di cancro trarrà beneficio dalla chemioterapia. Ciononostante, l'utilità di questi test, in particolare per l'ILC, è emersa solo di recente[49] .Uno studio ha riferito una risposta patologica completa inferiore nell'ILC rispetto all'IDC se la chemioterapia viene somministrata alle pazienti prima del trattamento chirurgico (chemioterapia neoadiuvante).[50] Studi retrospettivi hanno mostrato alcune differenze nella risposta alle terapie sistemiche tra l'ILC e l'IDC.[51] Analogamente alle pazienti con IDC, quelle con ILC che presentano specifici fattori di rischio elevato, quali il sottotipo triplo negativo o i tumori di alto grado tendono ad avere una risposta migliore alla chemioterapia.[52]

2. Cosa si intende per terapie mirate?

La terapia endocrina è la terapia mirata impiegata con maggiore frequenza. Insieme alla terapia endocrina, possono essere utilizzate ulteriori terapie mirate. Invece, si ricorre a quelle di altro tipo quando la terapia endocrina non è appropriata. Alcune terapie mirate sono utilizzate solo per il cancro della mammella in stadio IV o metastatico, mentre altre possono essere utilizzate per le neoplasie in stadio precedente.

Gli inibitori delle **chinasi ciclina-dipendenti 4/6 (CDK4/6)** sono terapie mirate per uso orale che bloccando la chinasi ciclina-dipendente, una proteina, impediscono alle cellule tumorali di continuare a dividersi e di produrre nuove copie. Questi inibitori possono essere utilizzati in combinazione con la terapia endocrina per il trattamento del cancro della mammella avanzato o metastatico ed ER positivo o HER2 negativo. È disponibile un solo inibitore delle CDK4/6 approvato per l'uso in alcuni casi specifici di cancro della mammella in stadio iniziale. Ad alcuni pazienti con un profilo ad alto rischio definito potrebbe essere consigliata l'assunzione di questa terapia[53].

Le **immunoterapie** (compresi gli inibitori dei checkpoint immunitari e altri tipi di terapie immunitarie) sono farmaci che influenzano la capacità delle cellule tumorali di eludere il sistema immunitario. Un farmaco comunemente impiegato per il carcinoma mammario triplo negativo in stadio iniziale è stato approvato per l'uso anche per lo stadio metastatico. Sono in corso ricerche attive volte a stabilire se vi sia un ruolo per l'uso dell'immunoterapia nel trattamento del cancro della mammella ER positivo e HER2 positivo.

Gli **inibitori della poli-(ADP-ribosio) polimerasi (PARP)** sono farmaci per uso orale specificamente impiegati in pazienti con cancro della mammella HER2 negativo con mutazioni a carico del gene *BRCA1* o *BRCA2*.[54] Le proteine PARP sono coinvolte nella riparazione del DNA e funzionano in modo anomalo in presenza di mutazioni dei geni BRCA. Attualmente, sono disponibili due inibitori della PARP comunemente utilizzati per il trattamento del cancro della mammella metastatico. Uno di questi è anche approvato nell'ambito del trattamento per il cancro della mammella in stadio iniziale ad alto rischio nelle pazienti con mutazioni a carico dei geni BRCA[55].

Gli **anticorpi monoclonali** e i **farmaci anticorpo coniugati (antibody drug conjugate, ADC)** sono utilizzati per il trattamento del cancro della mammella HER2 positivo in modo da agire sulla proteina HER2. Attualmente, uno dei farmaci anticorpali è approvato anche per il trattamento del cancro della mammella metastatico a bassa espressione di HER2[56].

Gli **inibitori di PIK3CA** bloccano una via di segnalazione principale nel cancro della mammella. Al momento, l'unico inibitore di PIK3CA approvato è alpelisib, indicato per le pazienti con cancro della mammella metastatico ER positivo che presentano mutazioni del gene PIK3CA.

Per ulteriori informazioni sulle terapie mirate, si invita a visitare il sito web disponibile all'indirizzo https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies.

3. Ci sono misure che le pazienti con ILC possono adottare per ridurre il rischio di recidiva?
L'ILC è molto spesso una malattia sensibile agli estrogeni. Le pazienti con ILC ER+ devono consultare l'équipe medica di riferimento prima di assumere farmaci o integratori, soggetti a prescrizione o omeopatici, che contengono o imitano gli estrogeni (comprese le terapie ormonali sostitutive finalizzate ad alleviare i sintomi della menopausa), integratori o altri prodotti che contengono o imitano gli estrogeni.[57] Le raccomandazioni generali sulla conduzione di uno stile di vita sano per la prevenzione delle recidive di cancro della mammella si applicano anche alle pazienti con ILC. Fra di esse si annoverano seguire un'alimentazione sana, evitare l'aumento di peso (gli estrogeni sono prodotti nel tessuto adiposo), praticare attività fisica, evitare il consumo di alcol e ridurre lo stress. Il praticare l'attività fisica, in particolare, ha dimostrato di avere un effetto positivo sulla sopravvivenza a lungo termine e sulla mortalità specifica relativa al cancro della mamella[58].

4. L'ILC può essere trattato efficacemente ricorrendo solo a trattamenti medici complementari o alternativi?
No, i trattamenti medici complementari e alternativi (MCA) per il cancro della mammella includono le terapie mente-corpo, quali la meditazione e il biofeedback; le pratiche a base biologica, quali l'assunzione di vitamine e integratori a base di erbe nonché cambiamenti alimentari; le pratiche manipolative come i massaggi e i trattamenti chiropratici nonché altri sistemi di guarigione, tra cui la medicina ayurvedica, quella cinese, naturopatica e omeopatica. Sebbene alcune terapie MCA siano generalmente sicure e siano potenzialmente in grado di alleviare i fastidi del trattamento antitumorale, altre potrebbero rivelarsi dannose, in particolare se impiegate come sostitutive dei trattamenti medici standard.[59] Diversi studi hanno dimostrato che le donne che si affidano esclusivamente alla terapia MCA per il trattamento del cancro della mammella hanno esiti peggiori[60, 61, 62, 63, 64].

Domande frequenti sul carcinoma lobulare della mammella metastatico

1. Cosa si intende per carcinoma lobulare della mammella metastatico?
Con l'espressione "carcinoma lobulare della mammella metastatico" si intende una forma di neoplasia che si è diffusa oltre il seno e i linfonodi locali ed è considerata in stadio IV o metastatico. Il cancro della mammella metastatica è trattabile ma non è considerato curabile. Grazie alle terapie mirate e alla chemioterapia, le pazienti con carcinoma lobulare della mammella metastatico, spesso, possono vivere per molti anni. Ad alcuni pazienti il cancro viene inizialmente diagnosticato già in stadio IV (ILC metastatico di prima comparsa), mentre per altre può ripresentarsi dopo anni in sedi distanti o a carico di altri organi (ILC metastatico a recidiva a distanza). Sebbene nel caso in cui la patologia originaria di tumore della mammella fosse l'ILC, anche le forme di neoplasia riscontrate in siti distanti dalla mammella saranno di solito ILC, le metastasi potrebbero talvolta essere eterogenee (tumori diversi con possibili caratteristiche specifiche) o ripresentarsi sotto forma di ILC con uno stato recettoriale diverso, quali HER2+ o caratteristiche di tipo triplo negativo[65].

2. Il carcinoma lobulare della mammella può ripresentarsi o diffondersi?
Al pari del cancro del dotto mammario o del cancro della mammella NST, il carcinoma lobulare della mammella può ripresentarsi in qualsiasi momento dopo la diagnosi iniziale. Tale neoplasia può anche essere rilevata o diagnosticata per la prima volta già in stadio IV (malattia di prima comparsa) e presentarsi dapprima in siti diversi dalla mammella (ad es., ossa, fegato e polmoni) anche quando non è stata ancora rilevata a carico di tale sede anatomica. Alcuni studi dimostrano che l'ILC spesso manifesta una recidiva più tardi rispetto all'IDC. Nel dettaglio, oltre 10 anni dopo la diagnosi iniziale di cancro[16].

3. Dove può diffondersi l'ILC quando metastatizza?
Analogamente al tipo IDC, l'ILC può metastatizzare ai linfonodi, alle ossa, ai polmoni, al fegato e al cervello. Inoltre, l'ILC può altresì diffondersi in sedi anatomiche peculiari, quali il tratto gastrointestinale (stomaco, intestino tenue e colon), gli organi genitali (ovaie e utero), il peritoneo (il rivestimento delle pareti addominali) e, in casi più rari, le leptomeningi (il rivestimento del cervello e del midollo spinale) [66] e i tessuti orbitali (ossia la regione attorno all'occhio)[67]. Il sito più comune di metastasi dell'ILC sono le ossa. Le metastasi polmonari ed epatiche sono meno comuni nell'ILC rispetto all'IDC NST[68, 69]. Altri sedi insolite sono indicate nel sito web della Lobular Breast Cancer Alliance (LBCA).

4. Quali sono alcuni dei potenziali sintomi di ILC metastatico che dovrebbero essere segnalati al medico?
Fra i potenziali sintomi di cancro della mammella metastatico da segnalare si annoverano dolore osseo, dolore addominale, distensione e/o gonfiore, dispnea, sanguinamento pelvico, cefalea o alterazioni della vista o dell'aspetto dell'occhio. Dal momento che l'ILC può metastatizzare in siti non comuni, è importante che le pazienti con carcinoma lobulare della mammella e i loro oncologi siano consapevoli di queste differenze e parlino dell'importanza di riconoscere e segnalare altri possibili sintomi inerenti ai siti insoliti di metastasi.

5. Quale tipo di esame di diagnostica per immagini viene impiegato per l'individuazione dell'ILC metastatico?
Il tipo di esame e scansione di diagnostica per immagini impiegato per individuare l'ILC metastatico dipende dalla posizione dei siti delle metastasi. Le opzioni di esami di diagnostica per immagini disponibili sono attualmente le medesime di quelle utilizzate per il cancro del dotto mammario. Fra di esse si annoverano TC, scintigrafia ossea, PET con FDG, PET con FES e RM. La scintigrafia ossea cerca prove di rimodellamento osseo, spesso sintomatico della presenza di metastasi ossee. La PET con FDG si avvale della captazione metabolica del glucosio nel corpo ed è un metodo sensibile per rilevare, stadiare e monitorare gli effetti della terapia. Tuttavia, potrebbe essere meno sensibile nel rilevare le lesioni dell'ILC rispetto a quelle dell'IDC NST.[70] La TC, la PET e/o la RM possono essere impiegate per identificare le lesioni a carico del fegato. La RM può altresì essere utilizzata per visualizzare altre aree come il cervello alla ricerca di metastasi.[71] Un nuovo agente radiofarmaceutico, il fluoroestradiolo F18 (FES), ha come bersaglio il recettore degli estrogeni e può essere utilizzato in alcuni casi per acquisire immagini del cancro della mammella ER+. Questo mezzo di contrasto è stato approvato dalla FDA specificamente per gli esami di diagnostica per immagini del cancro della mammella recidivante o metastatico. Le scansioni con FES si stanno dimostrando utili nella visualizzazione dei tumori lobulari in alcune parti del corpo. Altri usi delle scansioni con FES sono oggetto di studi clinici.[72] Al fine di garantire un esame con FES accurato, fra i requisti potrebbe annoverarsi il non essere in terapia con fulvestrant o tamoxifene al momento della procedura. Difatti, in caso contrario, il mezzo di contrasto FES sarebbe meno efficace nel rilevare le lesioni al fegato.[73] Il ricorso alla RM total body è oggetto di studi di ricerca in quanto potrebbe essere utile per la visualizzazione dell'ILC quando le tradizionali procedure di diagnostica per immagini, ovverosia TC e PET con FDG, non si rivelano tali[74].

6. Qual è l'attuale standard terapeutico per il trattamento dell'ILC metastatico?
Al momento, l'ILC metastatico viene trattato allo stesso modo di altri tipi di cancro della mammella metastatico, ossia in base al suo sottotipo. Nei Paesi in cui i farmaci antiestrogeni, le terapie mirate e la chemioterapia sono trattamenti standard, le pazienti con cancro della mammella metastatico positivo ai recettori ormonali sono trattate allo stesso modo indipendentemente dal fatto che abbiano l'IDC NST o l'ILC metastatico. In un numero limitato di studi è stato dimostrato che gli inibitori delle CDK4/6 e un tipo di chemioterapia sono efficaci sia nell'ILC sia nell'IDC NST[75, 76.] Analogamente, le pazienti con cancro della mammella metastatico HER2+ o triplo negativo sono trattate secondo le linee guida terapeutiche indipendentemente dalla patologia ILC o IDC NST, ovverosia impiegando la terapia anti-HER2 e/o la chemioterapia. Nel 2020, l'American Society of Clinical Oncologists (ASCO) ha pubblicato un elenco delle tipologie di trattamento disponibili per tutti i sottotipi di cancro della mammella metastatico.[77] Questa risorsa online continua a essere aggiornata in virtù dell'emergere dalla ricerca di novità in materia di opzioni di trattamento.

7. Il ricorso all'intervento chirurgico al tumore primario deve essere preso in considerazione per la malattia metastatica di prima comparsa?

Il ricorso all'intervento chirurgico al tumore primario nella malattia metastatica di prima comparsa è una questione dibattuta.[78] Un ampio studio randomizzato condotto negli Stati Uniti ha stabilito che non vi era alcun beneficio in termini di sopravvivenza complessiva nella rimozione del tumore primario. Tuttavia, la procedura si rivela utile per il controllo locale delle complicanze del cancro, tra cui lesioni cutanee, infezioni e dolore, o nella prevenzione delle recidive tumorali a carico del seno.[79] Svariati altri studi retrospettivi a livello internazionale hanno dimostrato che potrebbe esserci un miglioramento complessivo della sopravvivenza in pazienti selezionate, ad esempio, quelle con malattia oligometastatica (massimo di cinque metastasi in un organo) solo a carico delle ossa[80, 81]. Il ricorso alla chirurgia primaria nella malattia metastatica di prima comparsa è una decisione medica personale che dipende dall'interessata e dalle circostanze specifiche. La decisione deve essere presa di concerto con l'équipe medica.

8. L'esecuzione delle procedure bioptiche è raccomandate nella malattia metastatica?

L'esecuzione delle procedure bioptiche è spesso raccomandata, ove possibile (ovverosia se il sito metastatico è accessibile), per confermare la diagnosi di malattia metastatica a distanza. Le procedure bioptiche sono in grado di stabilire se il cancro si è trasformato in un altro sottotipo (ad esempio, un tumore primario ER+ può metastatizzare in tipo ER-), eventualità che può verificarsi in circa il 20% dei casi in ragione della resistenza al trattamento e concorrere a determinare le opzioni terapeutiche future.[65] La colonscopia e/o l'endoscopia potrebbero essere in grado identificare le metastasi addominali o del colon se i sintomi risultano inspiegabili dai reperti degli esami di diagnostica per immagini. In aggiunta, il prelievo di campioni di liquido cerebrospinale (LCS) o rachicentesi può essere particolarmente utile per confermare una diagnosi di ILC metastatico o di malattia leptomeningea[66].

9. I test genomici (mutazioni somatiche) sono utili nell'ILC metastatico?

Il test dei biomarcatori nel tessuto bioptico o in campioni ematici (analisi del sangue) può essere eseguito per identificare le mutazioni genomiche nei tumori metastatici sia alla diagnosi iniziale sia alla progressione della malattia. La maggior parte dei tumori ILC ospita una mutazione del gene CDH1 per la quale, al momento, non esiste un trattamento mirato. Circa il 40% dei tumori lobulari ospita una mutazione della PI3 chinasi (PIK3CA) per la quale esiste un trattamento mirato approvato, ossia alpelisib per le pazienti con neoplasia metastatica ER+. Circa il 5% dei tumori lobulari presenta mutazioni a carico del gene HER2 (*ERBB2*) con ripercussioni sulla via di segnalazione di HER2.[82] Neratinib (un farmaco approvato per il cancro della mammella HER2+) è oggetto di studio clinici in corso sul trattamento della neoplasia al seno metastatica ER+, comprese le pazienti con ILC e mutazioni *ERBB2*[83, 84.] Anche il test dei biomarcatori potrebbe essere utile per determinare la resistenza agli antiestrogeni, ad esempio, attraverso l'individuazione di mutazioni a carico di *ESR1* (il gene che codifica l'ER)[85] e altre mutazioni quali *RB1* che potrebbero essere causa di resistenza agli inibitori delle CDK4/6.[86] In altri studi, le metastasi dell'ILC mostrano un punteggio di carico mutazionale del tumore più elevato (tumor mutational burden, TMB) rispetto all'IDC NST. Si ritiene che ciò potrebbe indurre lo sviluppo di ulteriori opzioni terapeutiche utilizzando gli inibitori dei checkpoint immunitari. Le pazienti con malattia metastatica e un elevato carico mutazionale del tumore sono attualmente candidate al trattamento con pembrolizumab, un inibitore dei checkpoint immunitari.

10. L'esecuzione di quali altri test viene presa in considerazione nell'ILC metastatico?

Il rilevamento della presenza dei marcatori tumorali nel sangue, quali CA15-3 o CA27-29, è talvolta utilizzato per monitorare la progressione della malattia metastatica o la risposta alla terapia.

11. Vi sono studi clinici disponibili sull'ILC metastatico?

Sono disponibili molti studi clinici sia per le pazienti con cancro della mammella metastatico sia per quelle con cancro della mammella ER+. Alcuni di questi studi possono includere, nell'analisi finale, coorti con malattia lobulare o sottoinsiemi di pazienti con ILC. Vi sono solo pochi studi aventi *specificamente* come oggetto l'ILC metastatico.[87] Sono attualmente in corso alcuni studi sulla diagnostica per immagini che contemplano le pazienti con carcinoma lobulare della mammella metastatico e studi europei che hanno specificamente come oggetto gli effetti del trattamento dell'ILC. A tal proposito, si veda il sito web della LBCA per un elenco degli studi clinici sull'ILC in corso. Una delle sfide principali nella valutazione dell'efficacia nell'ambito degli studi clinici che coinvolgono le pazienti con malattia lobulare metastatica è rappresentato dal soddisfacimento dei criteri di risposta **RECIST** (criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi) previsto per la gran parte delle sperimentazioni.[88] In ragione della sua conformazione diffusa, l'ILC potrebbe non formare una massa misurabile e, dunque, monitorabile. Di conseguenza, le pazienti che ne sono affette non sono idonee alla partecipazione in molti studi. In una recente relazione, è stato evidenziato che le pazienti con carcinoma lobulare invasivo metastatico sono notevolmente sottorappresentate negli studi clinici sul cancro della mammella.[89] Una seconda sfida chiave nella conduzione di studi clinici che includono una coorte di ILC metastatico è la percentuale inferiore di pazienti interessate rispetto a quelle con IDC. Di conseguenza, ai fini della collaborazione tra istituti e studi multicentrici che includono coorti con malattia lobulare, è importante aumentare il numero delle pazienti partecipanti che presentano tale neoplasia. L'arruolamento agli studi clinici può contribuire al progresso della ricerca e ha dimostrato di avere come esito una sopravvivenza complessiva più lunga[89].

Domande frequenti o risorse supplementari

1. In che modo posso trovare gli studi clinici e di ricerca per ottenere informazioni sull'ILC?
Sono disponibili molti strumenti e collegamenti online per trovare studi clinici e di ricerca, quali, ad esempio, Clinical Trials.gov, breastcancertrials.org* o metastatic trials tool*. La maggior parte degli studi clinici non è specifica sull'ILC ma potrebbe includere una coorte di pazienti con carcinoma lobulare della mammella. Nel sito web della LBCA, sono elencati alcuni studi specifici sull'ILC.

2. Ci sono medici specialisti del carcinoma lobulare della mammella a cui posso chiedere un consulto?
Sebbene alcuni oncologi conducano ricerche e studino l'ILC, non si considerano specialisti e attualmente non esiste una specializzazione clinica sulla malattia lobulare. La LBCA inoltre non raccomanda specifiche figure mediche o specifici presidi sanitari per il trattamento, indipendentemente dalla specializzazione. LBCA suggerisce che se non si viene già trattate presso uno dei Centri oncologici statunitensi designati dal National Cancer Institute (NCI), si può scegliere tale opzione o prendere in considerazione una seconda alternativa, se accessibile, presso uno dei suddetti centri. I suddetti centri oncologici trattano volumi più elevati di pazienti, visitano un numero maggiore di pazienti con carcinoma lobulare della mammella e fungono da centri per la ricerca e per l'impiego di trattamenti oncologici all'avanguardia.

3. Quando dovrei prendere in considerazione la richiesta di un secondo parere?
La richiesta di un secondo parere sono sempre un'alternativa e possono fornire rassicurazioni o delucidazioni in merito alle informazioni sulla diagnosi e sul trattamento. L'eventualità e il momento in cui richiedere un secondo parere è una decisione personale. Si può richiedere un secondo parere per consigli sul trattamento, per l'interpretazione radiologica e per un consulto sulla patologia. Grazie ai recenti progressi nel settore della telemedicina, si può richiedere un secondo parere virtualmente. Il National Cancer Institute fornisce indicazioni utili sul momento in cui prendere in considerazione la possibilità di richiedere un secondo parere.

4. Dove posso reperire maggiori informazioni?
Per ulteriori informazioni e risorse, si invita a visitare il sito web della LBCA, disponibile all'indirizzo lobularbreastcancer.org. Attraverso il nostro sito Web e i social media, offriamo una piattaforma per presentare e disquisire sulle attuali ricerche e scoperte sull'ILC, webinar, video e blog su argomenti correlati all'ILC e formazione in materia di patrocinio e una comunità online per le persone a cui è stata diagnosticata o che convivono con tale neoplasia. In aggiunta, disponiamo di una raccolta degli attuali studi sul carcinoma lobulare della mammella, identifichiamo gli studi clinici che arruolano pazienti con ILC e offriamo opportunità e strumenti per il patrocinio delle pazienti con ILC grazie ai quali pazienti e assistenti possono scoprire come sostenere il progresso della ricerca, sensibilizzare ed educare gli altri sull'ILC. A tale scopo, la LBCA offre un kit di strumenti per il patrocinio. La LBCA ha anche una pagina Facebook e pubblica un notiziario mensile a cui è possibile iscriversi.

***Nota: le presenti domande frequenti hanno uno scopo puramente informativo e divulgativo. Le informazioni disponibili in queste pagine o** i collegamenti non devono mai sostituire il parere medico professionale.*

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.