Часто задаваемые вопросы об инвазивной дольковой карциноме

Год публикации: 2018 г.; дата обновления: 26.01.2023

Настоящий документ с описанием часто задаваемых вопросов подготовлен исключительно в справочных и образовательных целях, чтобы помочь пациентам и лицам, осуществляющим уход, больше узнать о дольковом раке молочной железы. Следует отметить, что представленные в настоящем документе ответы отражают мнение по этому вопросу, преобладающее в США. Данная информация не призвана заменить консультации и сведения, получаемые пациентами от поставщиков медицинских услуг. Для повышения результатов системной терапии, включая такие методы как эндокринная терапия, химиотерапия, иммунотерапия, визуализация и адресная терапия, а также для разработки возможных будущих целевых методов адресной терапии или иммунотерапии, которые могут дать более высокие результаты для пациенток с ILC в долгосрочной перспективе, требуется больше научных и клинических исследований. Более подробную информацию о приоритетных направлениях исследований в области ILC, проводимых Альянсом по лечению долькового рака молочной железы (Lobular Breast Cancer Alliance, LBCA), можно получить по ссылке.

ОБЩИЕ ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ О ДОЛЬКОВОЙ КАРЦИНОМЕ

1. Что представляет собой инвазивная (или инфильтрирующая) дольковая карцинома (ILC), и почему она уникальна?

ILC является вторым наиболее распространенным гистологическим подтипом рака молочной железы после инвазивного протокового рака (IDC), также называемого «инвазивная протоковая карцинома неспецифического типа» (IDC/NST). ILC зачастую представляет собой медленно растущий рак с низкой пролиферативной активностью, то есть раковые клетки больше похожи на нормальные, а сам рак имеет тенденцию расти и распространяться медленно. Как и большинство видов рака молочной железы, ILC обычно бывает положительным по рецепторам эстрогена (ЭР) и прогестерона (ПР), и при этом отрицательным по рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа-(HER2). В некоторых случаях ILC бывает и трижды негативным (отсутствие экспрессии рецепторов ЭР, ПР и HER2) или HER2+, но это редкость. Очевидно, что клиническое течение и молекулярные особенности ILC отличаются от таковых, присущих IDC.[1, 2 3] Одной из важных особенностей ILC является потеря способности раковых клеток «слипаться», называемая «клеточной адгезией». Отсутствие клеточной адгезии означает, что ILC не формирует объемного образования, как другие типы рака молочной железы, такие как IDC/NST. Напротив, опухоли могут расти так называемым «диффузно-инфильтрирующим» способом или, говоря проще, в виде линий отдельных клеток. В случае ILC неспособность клеток слипаться связана с потерей активного белка, называемого Е-кадгерином.[4 5] Потеря Е-кадгерина часто происходит из-за инактивирующей мутации в гене *CDH1*. Способ формирования опухолей ILC может затруднить их обнаружение при обследовании, визуализацию и диагностику.[1, 3, 6] По этой причине на момент постановки диагноза опухоли могут достигать больших размеров и (или) находится на более поздней стадии. Кроме того, существуют и другие молекулярные характеристики, которые более распространены или встречаются реже у ILC по сравнению с IDC. [7, 8]

2. Насколько распространена ILC?
ILC является вторым наиболее распространенным гистологическим типом диагностируемого рака молочной железы, на который приходится порядка 10-15 % всех случаев рака молочной железы. [9] По оценкам, ежегодно диагностируется 43 000 новых случаев ILC.[10] С ILC сталкивается больше женщин, чем с раком почек, мозга, поджелудочной железы, печени или яичников.[11] Начиная с 2004 года, заболеваемость всеми видами рака молочной железы растет на 0,5 % в год.[12]

3. Какие подтипы ILC существуют?
Классическая ILC является наиболее распространенным подтипом дольнового рака молочной железы, но есть и другие подтипы ILC, такие как плеоморфная ILC (менее 5 % от общего числа случаев ILC),[13] которая зачастую имеет повышенный индекс пролиферации (Ki67) и более высокую пролиферативную активность, то есть рак растет быстрее и агрессивнее, чем в случае классической ILC. Плеоморфная ILC также демонстрирует более низкую позитивность гормональных рецепторов и бо́льшую сверхэкспрессию (позитивность) по HER2, чем классическая ILC. Другие менее распространенные подтипы ILC включают тубулярную, солидную и альвеолярную дольковые карциномы, отличающиеся по клеточным и микроскопическим характеристикам.[2]

4. Чем ILC отличается от более распространенной IDC/NST (инвазивной протоковой карциномы)?
IDC/NST является наиболее распространенным типом рака молочной железы. Раковые клетки IDC/NST отличаются от клеток ILC по внешнему виду, активности опухоли, а также по биологии /поведению. В отличие от ILC, большинство опухолей IDC/NST вырабатывают E-кадгерин и, как правило, формируют объемное образование в груди. Для некоторых пациенток с метастатической ILC может существовать более высокая вероятность того, что метастазы образуются в органах, которые реже затрагиваются при метастазировании в случае IDC/NST, например, органы желудочно-кишечного тракта.[14] Пациентки с ILC, как правило, старше, на момент постановки диагноза имеют более крупные опухоли, находящиеся на более поздней стадии, а также большее количество пораженных метастазами лимфоузлов. Эти уникальные особенности ILC создают проблемы с точки зрения первичного диагностирования, визуализации для определения стадии заболевания и участия в клинических испытаниях.

5. Чем ILC отличается от IDC/NST с точки зрения долгосрочной выживаемости?
Хотя первичные опухоли ILC могут иметь более низкую пролиферационную активность по сравнению с опухолями IDC/NST, они все равно способны рецидивировать после стартовой терапии. Недавние исследования свидетельствуют о более высокой предрасположенности к позднему рецидиву по прошествии пяти лет у пациенток с ILC по сравнению с пациентами с IDC/NST. Результаты ряда исследований демонстрируют, что некоторые пациентки с ILC могут иметь чуть более низкий коэффициент выживаемости по сравнению с пациентами с IDC/NST, однако исследований, которые конкретно указывали бы, к каким подгруппам пациенток с ILC это относится, пока проведено не было.[15, 16]

6. Каковы физические характеристики ILC?
Симптомы первичной ILC в груди разнообразны: они могут отсутствовать вовсе или выглядеть как заметные изменения в ткани молочной железы. При самообследовании ILC иногда может ощущаться как неопределенное уплотнение или набухание. Рекомендуется регулярно проводить самообследования, чтобы иметь возможность своевременно обнаружить/заметить изменения. Любые возникающие уплотнения или набухания необходимо обследовать. В некоторых случаях рак молочной железы, включая ILC, может вызывать образование заметных складок или растяжек на коже, уплощение или втяжение соска, необъяснимое уплотнение кожи или появление заметных ямочек или вмятин на груди. Одна грудь может казаться больше другой или отличаться по форме. Иногда молочная железа сморщивается, поскольку опухоль стягивает ткань вокруг себя. Боль в груди при этом наблюдается реже. Бывает так, что ILC невозможно обнаружить при самообследовании, даже если опухоль большая.[3, 17] Увеличенные лимфатические узлы в подмышечной впадине могут ощущаться, а могут и не ощущаться. Если вы обнаружили у себя подозрительные симптомы, немедленно сообщите о них врачу.

7. Существуют ли наследственные генетические факторы риска развития ILC?
В то время как мутации в определенных генах способны увеличить риск развития рака молочной железы, специфические наследственные мутации в гене *CDH1* могут создать пожизненный риск развития как ILC, так и наследственного диффузного рака желудка (HDGC). Большинство пациенток с ILC не имеют этой мутации — она встречается довольно редко.[18] Чаще всего пациенток при постановке диагноза направляют на генетическое тестирование в том случае, если в их личном или семейном анамнезе присутствует рак молочной железы,[19, 20] если пациенткам на момент постановки диагноза более 50 лет, а также в зависимости от личного и семейного анализа и этнической принадлежности.[21] Пациентки с дольковым раком молочной железы в обеих молочных железах в возрасте до 50 лет или в одной молочной железе, которые имеют в семейном анамнезе дольковый рак молочной железы, и которым поставлен диагноз в возрасте до 45 лет, могут быть проверены на предмет мутации *CDH1*.[22] Мутации в других генах, включая *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* и *PALB2*, также увеличивают риск развития рака молочной железы.[23]

8. Что такое «атипичная дольковая гиперплазия» (ALH) и «дольковая карцинома in-situ «(LCIS)?
Атипичная дольковая гиперплазия и LCIS онкологическим заболеванием не считаются, однако оба образования состоят из аномальных клеток, имеющих сходные особенности с раковыми клетками, наблюдаемыми в случае ILC. Гиперплазия представляет собой чрезмерный рост клеток. «Атипичная» гиперплазия означает, что клетки при этом выглядят ненормально. В обоих случаях аномальные клетки растут в дольках (молочных железах) или протоках молочной железы, но еще не начали прорастать сквозь стенки или за пределами стенок долек/протоков. Диагностирование этих поражений в молочной железе связано с повышенным риском развития рака груди в любой из молочных желез. Мы также считаем эти поражения «необязательными предшественниками инвазивного рака молочной железы»; иными словами, у пациенток с ALH или LCIS онкология может не развиться никогда. В этой связи указанные патоморфологические изменения рассматриваются как маркеры повышенного риска развития рака молочной железы.[24]

9. Какие подтипы и варианты LCIS существуют?
Наличие LCIS указывает на то, что пациентка подвергается повышенному риску, и у нее может развиться рак груди в любой молочной железе (не обязательно ILC). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время выделяет три варианта LCIS: классическая (CLCIS), флоридная (FLCIS) и плеоморфная (PLCIS) дольковая карцинома in situ. Эти неинвазивные варианты имеют некоторые общие молекулярные характеристики с инвазивными вариантами с тем же названием, что позволяет сделать предположение об их сходном клеточном происхождении. Во многих учреждениях пациентки с классической LCIS не направляются на иссечение (т.е. хирургическое вмешательство) из-за низкого коэффициента перехода на следующую стадию (т.е. редких случаев преобразования в инвазивные варианты). Плеоморфный и флоридный варианты LCIS считаются более тяжелыми с генетической и биологической точек зрения поражениями, чем классическая LCIS. CLCIS, FLCIS и PLCIS, диагностированные посредством толстоигольной биопсии, иногда лечат хирургическим иссечением. После операции при постановке окончательного диагноза степень тяжести может быть повышена до инвазивного онкологического образования для 40 % таких образцов.[25]

ВОПРОСЫ О ПАТАЛОГИИ ДОЛЬКОВОГО РАКА ГРУДИ

1. Что значит «гистологический подтип»?
Гистология определяет все, что можно увидеть при исследовании клеток с помощью микроскопа. Гистологические подтипы — это подгруппы, на которые типы онкологических заболеваний, таких как ILC, могут быть разделены на основе определенных характеристик, наблюдаемых под микроскопом.

2. Какие рецепторы имеют особое значение при раке молочной железы?
Рецепторы — это белки, располагающиеся на поверхности клетки или внутри нее. Эти рецепторы связываются со специфическими белками (лигандами). Примерами рецепторов, имеющих особое значение при раке молочной железы, являются рецепторы эстрогена и прогестерона (ЭР или ПР) или рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (также называемый HER2). Когда лиганды связываются с рецепторами, возникает специфическая клеточная активность, например, стимуляция роста или миграции клеток. Если клетки являются рецептор-«положительными», это означает, что раковые клетки вырабатывают большое количество таких рецепторов. Это важный момент в случае рака молочной железы, потому что если рак является HER2-положительным или ЭР-положительным, раковые клетки с высокой вероятностью будут реагировать на адресную терапию против HER2 или ЭР соответственно (будут ею уничтожены). В случае рецептор-«отрицательных» клеток такого не произойдет. Если рак является гормон-рецептор-(ЭР и ПР)-отрицательным и HER2-отрицательным, такой рак считается трижды негативным раком молочной железы (ТНМРЖ). Положительная экспрессия андрогеновых рецепторов (АР) и[26, 27] низкая положительная экспрессия HER2[28] стали отдельными направлениями исследований в области адресного лечения рака молочной железы.

3. Что такое иммуногистохимический тест (тест IHC)?
Тест IHC (иммуногистохимический тест) — это специальный процесс окрашивания ткани рака молочной железы, удаленной в процессе биопсии или операции. Тест IHC проводится отделениями патологии при диагностировании рака молочной железы и используется, чтобы понять, вырабатывают ли раковые клетки рецепторы эстрогена (ЭР) и прогестерона (ЭР), а также рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2). Это также помогает определить, является ли рак молочной железы проточным или дольковым, с учетом экспрессии или отсутствия белка Е-кадгерина. Наконец, этот тест способен помочь в определении того, как быстро растет опухоль, используя такие маркеры, как белок Ki67 или MIB1.

4. Что означает «Ki-67»?
Ki-67 — это белок, уровень которого увеличивается по мере того, как клетки готовятся к росту (делению). Процесс окрашивания позволяет измерять процент опухолевых клеток, которые являются Ki-67-положительными. Чем больше таких положительных клеток, тем быстрее они делятся и образуют новые клетки, что можно использовать в качестве показателя скорости роста онкологии. Уровни Ki-67 не проверяются на регулярной основе, но в некоторых случаях могут помочь вашей команде в принятии решений о лечении.

5. Являются ли плотные молочные железы предпосылкой для развития ILC?
Плотность молочных желез отражает количество фиброзно-железистой ткани по сравнению с количеством жировой ткани в молочной железе. Женщины с плотными молочными железами подвергаются двойному риску развития любого типа рака молочной железы. При этом данные о том, увеличивает ли плотность ткани молочной железы риск развития конкретных типов рака молочной железы, таких как дольковый, отсутствует. Используемая при проведении маммографических исследований шкала BI-RADS выделяет четыре категории плотности груди, от 1 до 4, при этом четвертая категория говорит о «чрезвычайной плотности» молочных желез. Женщинам с умеренно плотными (категория 3) и чрезвычайно плотными молочными железами (категория 4) могут быть предложены дополнительные методы скрининга, поскольку ILC трудно обнаружить в груди с такой плотностью ткани[29]

6. Существует ли связь между заместительной гормональной терапией (ЗГТ) и развитием LCIS/ILC?
Применение заместительной гормональной терапии как прогестероном, так и эстрогеном у пациенток в постменопаузе сопряжено с повышенным риском развития карциномы молочной железы. Несмотря на то, что крупных исследований для определения того, увеличивает ли использование ЗГТ риск развития дольковой карциномы молочной железы, проведено не было, одно исследование, в рамках которого пациентки, к которым ЗГТ не применялась, сопоставлялись с проходящими комбинированную заместительную гормональную терапию (КЗГТ) эстрогеном и прогестероном, показало, что пациентки на ЗГТ на протяжении как минимум шести месяцев подвергаются повышенному риску развития дольковой карциномы молочной железы.[30]

ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ О ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДОЛЬКОВОЙ КАРЦИНОМЫ

1. В чем разница между стандартной скрининговой и диагностической маммографией?
Скрининговая маммография проводится женщинам, не имеющих признаков или симптомов рака молочной железы, у которых рак молочной железы не диагностировался в течение последних трех лет. Всеобщий скрининг рака молочной железы предназначен для выявления неожиданных случаев рака молочной железы на ранней стадии. Диагностическая маммография, как правило, проводится женщинам, в недавнем анамнезе которых присутствуют рак молочной железы, симптомы или аномальные результаты физического осмотра, или которые считаются подверженными более высокому риску развития рака молочной железы, для последующего контроля при выявлении аномалий в ходе скрининговой маммографии.

2. Почему ILC сложнее увидеть на маммограммах?
ILC обычно растет линейным образом через грудь, не искажая окружающих структур и не формируя определенного или объемного образования. Именно поэтому, по сравнению с IDC/NST, ILC труднее обнаружить посредством маммографического и ультразвукового исследования. Плотная ткань молочной железы еще больше снижает чувствительность маммографии — до 11 % в рамках некоторых исследований ILC.[3, 31]

3. Существуют ли альтернативные маммографии инструменты визуализации?
Ультразвуковое исследование (УЗИ) может использоваться для дополнительной визуализации у женщин с плотными молочными железами или у женщин, подверженных повышенному риску развития рака молочной железы. У женщин с нормальными результатами маммографии во время проведения УЗИ обнаруживается дополнительно 3,5 случая рака на 1 000 женщин, прошедших скрининг.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) рекомендуется женщинам, подверженным риску развития рака молочной железы в течение жизни выше 20 %, например, имеющим генетические мутации *BRCA1* и *BRCA2*, отягощенный семейный анамнез на предмет рака молочной железы, рак молочной железы в молодом возрасте в личном анамнезе, а также пережившим рак молочной железы женщинам с плотными молочными железами. МРТ имеет самую высокую чувствительность из всех методов визуализации для целей выявления рака молочной железы.[32] МРТ также может быть полезна на предоперационной стадии некоторых видов рака молочной железы. В рамках недавнего исследования с использованием МРТ до операции по поводу дольковой рака молочной железы 21,5 % пациенткам был изменен план операции: по результатам предоперационной МРТ органосохраняющая операция была заменена на операцию другого типа. Окончательная хирургическая патологическая корреляция была лучше при использовании МРТ, по сравнению с ультразвуковым исследованием или маммографией. МРТ позволяет выявить многоочаговые опухоли, не замеченные на маммограмме, и эта информация может быть полезна при выборе степени хирургического вмешательства.[33, 34]

Контрастная спектральная маммография (CESM) — это особый вид маммографии, в рамках которой используется контрастное вещество, помогающее локализовать размер и определить стадию опухолей молочной железы. Результаты ряда небольших исследований показали, что этот метод превосходит 2D-маммографию и МРТ по степени чувствительности и уровню ложноположительных результатов и может быть особенно полезен для скрининга у женщин с раком молочной железы в анамнезе и плотными молочными железами или у женщин с промежуточным риском развития рака молочной железы.[35, 36] В настоящее время проводятся исследования, направленные на воспроизведение и подтверждение этих результатов. В связи с этим метод CESM нельзя назвать распространенным: он не входит в объем стандартной медицинской помощи.

Молекулярная визуализация молочных желез (MBI) — еще один метод, в рамках которого используются радиоактивные индикаторы для выделения аномальной ткани, воспринимаемой индикатором. По показателям выявления этот метод приблизительно сопоставим с МРТ и особенно полезен для пациенток с плотной тканью молочной железы.[37] Вместе с тем, визуализация каждой молочной железы занимает 10 минут, при этом радиоактивный индикатор подвергает все тело воздействию радиации, в отличие от других методов визуализации молочных желез. Метод MBI может быть особенно полезен для женщин с плотными молочными железами, а также если проведение МРТ недоступно/ невозможно, однако в настоящее время относительно показаний к его применению клинический консенсус не достигнут, и этот метод визуализации не входит в объем стандартной медицинской помощи.[38] Лишь немногие центры используют метод MBI при наличии возможности провести МРТ.

4. Какой метод визуализации рекомендуется после завершения лечения ILC на ранней стадии (1-3)?
После завершения лечения, как правило, рекомендуется ежегодно проводить маммографию, поскольку этот метод продемонстрировал свою эффективность с точки зрения повышения выживаемости при раке молочной железы.[39] В тех случаях, когда при проведении маммография ILC не была обнаружена, может быть рекомендовано использовать дополнительный метод визуализации, например, УЗИ и МРТ. Поскольку каждый случай уникален, окончательное решение принимается совместно пациентом и его лечащей группой.

ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ О ЛЕЧЕНИИ ДОЛЬКОВОЙ КАРЦИНОМЫ

1. В чем состоит действующий стандарт лечения первичного долькового рака молочной железы (рака груди)?
Индивидуальный план лечения ILC зависит от многих факторов, в том числе от размера опухоли и степени рака, генетических факторов, вовлечения лимфатических узлов, а также общего состояния здоровья пациентки и ее индивидуальных предпочтений. В настоящее время не существует протокола лечения, специфичного для ILC. Стандарт лечения гормон-рецептор-положительного ILC на ранней стадии аналогичен таковому для гормон-рецептор-положительного IDC/NST. Рекомендуемое лечение с большой вероятностью будет включать хирургическое вмешательство (лампэктомия или мастэктомия), облучение и системную терапию, такую как химиотерапия или гормональная терапия.

- **Хирургическое вмешательство**

При составлении плана операции учитывается, как лучше всего удалить онкологическое образование полностью (т.е.достижение «четких краев» вокруг удаленного участка ткани). Если размер опухоли слишком велик и не позволяет при удалении оставить достаточных краев среза без раковых клеток, или достаточного количества нормальной ткани молочной железы, то может быть рекомендована мастэктомия.[3] Онкопластическая лампэктомия — особый метод, позволяющий удалить больше ткани, также был исследован как вариант более эффективного очищения краев при ILC.[40] Если края хирургического среза окажутся положительными (пораженными раковыми клетками), после проведения первоначальной органосохраняющей терапии может потребоваться дополнительная операция для дальнейшего удаления пораженной раком ткани. Это справедливо, в частности, и в случае долькового рака, который чаще проявляется как диффузное заболевание с многоочаговыми поражениями (несколько пораженных раком участков в молочной железе), которые может быть трудно обнаружить с помощью предоперационной визуализации и во время операции.[41] Данные за длительный период наблюдений свидетельствуют о том, что выбор вида хирургического вмешательства (лампэктомия или мастэктомия) не влияет на долгосрочную выживаемость.[42, 43]

Неоадъювантная терапия (системное терапевтическое лечение до операции) с последующей лампэктомией может быть альтернативным вариантом уменьшения размера опухоли для облегчения ее хирургического удаления и оценки реакции опухоли на терапию до удаления, что позволит правильно выстроить лечение после операции.

Варианты хирургического вмешательства после мастэктомии включают эстетическое плоское закрытие (то есть без реконструкции груди), установку грудных имплантов или лоскутную пластику, которая предусматривает использование собственного жира или мышц пациентки для формирования новых молочных желез. Для обсуждения вариантов хирургического вмешательства после мастэктомии пациенток обычно направляют на консультацию к пластическому хирургу.

- **Облучение**

Лучевая терапия, также называемая лучевой терапией, предусматривает использование высокоэнергетических пучков для уничтожения генетического материала в раковых клетках. Индивидуальный план лечения может включать облучение в зависимости от того, была ли пациентке проведена лампэктомия или мастэктомия, где располагается опухоль и прочие факторы.

Дистанционная лучевая терапия (EBRT) предусматривает сфокусированное излучение, направленное на определенную область тела, например, на грудь, надключичную область (стенку грудной клетки) или подмышечную впадину, и проводится после удаления или обнаружения положительных лимфатических узлов. Это позволяет уничтожить любые оставшиеся микроскопические участки, пораженные раком, чтобы предотвратить местный рецидив.

В качестве альтернатив ERBT были исследованы частичное облучение молочной железы (PBI)[44] и интраоперационное облучение,[45] однако убедительных доказательств эффективности этих методов для регулярного использования при лечении ILC получено не было.

- **Терапевтическое лечение**

Основная причина, по которой терапевтическое лечение, также называемое «системная терапия», назначается после удаления опухоли, заключается в предотвращении рецидива онкологии, как в молочной железе, так и в других частях тела. Существует множество различных категорий терапевтического лечения, включая эндокринную терапию, химиотерапию, иммунотерапию и прочие виды адресной терапии.

- **Эндокринная (антигормональная) терапия**

Поскольку многие разновидности дольковой рака являются гормон-рецептор-(ЭР)-положительными, эндокринная терапия составляет основой лечения этого типа рака. Ингибиторы ароматазы (ИА) часто назначают пациенткам в постменопаузе, а тамоксифен — пациенткам в пременопаузе. Некоторые женщины в пременопаузе получают тамоксифен или ИА в сочетании с подавлением функции яичников, особенно пациентки, подверженные высокому риску рецидива рака. Крупное ретроспективное исследование, в рамках которого летрозол сопоставлялся с тамоксифеном, показало, что летрозол является более эффективным для пациентов, у которых диагностирована дольковая карцинома, по сравнению с пациентами с протоковой карциномой, но это требует дальнейшей проверки.[46] В настоящее время проводится клиническое исследование, направленное на изучение того, может ли тот или иной вид эндокринной терапии быть более эффективной для женщин в постменопаузе с ILC.

Стандартная продолжительность эндокринной терапии составляет пять лет, однако определение оптимальной продолжительности эндокринной терапии в настоящее время является предметом активных исследований. Индекс рака молочной железы наряду с другими факторами (размер опухоли, степень рака и поражение лимфатических узлов) может помочь в принятии решений о продлении эндокринной терапии более чем на пять лет.[47, 48]

- **Химиотерапия**

Решения о проведении химиотерапии определяются несколькими факторами, включая клинические и патологические особенности, такие как размер опухоли, наличие или отсутствие поражения лимфоузлов, степень опухоли, опухолевые маркеры, а также молекулярное прогностическое тестирование, например, Mammaprint или Oncotype DX. Прогностическое тестирование помогает определить, поможет ли химиотерапия при лечении того или иного типа рака, однако для лечения ILC эти тесты начали применяться лишь недавно.[49] По результатам одного исследования сообщалось о более низком полном патологическом ответе при ILC, чем при IDC, если химиотерапия назначается пациентам до хирургического вмешательства (неоадъювантная химиотерапия).[50] Ретроспективные исследования продемонстрировали некоторые различия в ответе на системную терапию между ILC и IDC.[51] Как и пациенты с IDC, пациенты с ILC, подверженные специфическим факторам высокого риска, например, с трижды негативным подтипом ILC или с высокозлокачественными опухолями, как правило, демонстрируют лучший ответ на химиотерапию.[52]

2. Что такое адресная терапия?

Эндокринная терапия представляет собой наиболее распространенный вид адресной терапии. Некоторые методы адресной терапии могут использоваться вместе с эндокринной терапией, тогда как другие применяются в тех случаях, когда эндокринная терапия не подходит. Ряд методов адресной терапии используется только на стадии IV или при метастатическом раке молочной железы, в то время как другие методы могут применяться на более ранней стадии рака.

Ингибиторы циклин-зависимой киназы 4/6 (CDK4/6) представляют собой метод пероральной адресной терапии, который предусматривает блокирование белка, называемого циклин-зависимой киназой, что заставляет опухолевые клетки прекратить деление и создание новых копий самих себя. Эти ингибиторы могут использоваться в сочетании с эндокринной терапией для лечения прогрессирующего или метастатического, ЭР-положительного/HER2-отрицательного рака молочной железы. Существует лишь один ингибитор CDK4/6, одобренный для использования в некоторых конкретных случаях раннего рака молочной железы. Такая терапия может быть рекомендована некоторым пациенткам с определенным профилем высокого риска.[53]

Иммунотерапия (включая ингибиторы контрольных точек и другие виды иммунной терапии) — это применение лекарственных препаратов, которые влияют на способность раковых клеток избегать действия иммунной системы. Один широко используемый препарат был одобрен для использовании на ранней стадии, а также в случае метастатического трижды негативного рака молочной железы. Для определения полезности иммунотерапии при лечении ЭР-положительного и HER2-положительного рака молочной железы проводятся активные исследования.

Ингибиторы поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARP) представляют собой пероральные препараты, предназначенные специально для пациентов с HER2-отрицательным раком молочной железы с мутациями *BRCA1* или *BRCA2*.[54] Белки PARP участвуют в репарации ДНК и аномально функционируют в присутствии мутаций *BRCA*. В настоящее время существует два ингибитора PARP, которые обычно используются для лечения метастатического рака молочной железы. Один из них также одобрен в рамках лечения рака молочной железы с высоким уровнем риска на ранней стадии у пациенток с мутациями BRCA.[55]

Моноклональные антитела и **конъюгаты антитело-препарат (ADC)** применяются при HER2-положительном раке молочной железы для воздействия на белок HER2. Один из антитело-препаратов теперь также одобрен для лечения метастатического рака молочной железы с низкой экспрессией HER2.[56]

Ингибиторы PIK3CA блокируют ключевой сигнальный путь при раке молочной железы. В настоящее время единственным одобренным ингибитором PIK3CA является альпелисиб, показанный пациентам с метастатическим ЭР-положительным раком молочной железы, у которых присутствуют мутации PIK3CA.

Дополнительные сведения об адресной терапии: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies

3. Существуют ли меры, которые пациентки с ILC могут принять, чтобы снизить риск рецидива?
ILC чаще всего является эстроген-чувствительным заболеванием. Пациенткам с ЭР-положительным ILC следует проконсультироваться со своей лечащей группой, прежде чем принимать рецептурные или гомеопатические препараты либо добавки, которые содержат гормон эстроген или имитируют его действие, включая гормональную заместительную терапию для облегчения симптомов менопаузы, добавки или иные продукты, которые содержат эстроген или имитируют его действие.[57] Общие рекомендации по здоровому образу жизни для профилактики рецидивов рака молочной железы также применимы и к пациенткам с ILC, включая здоровое питание, недопущение набора веса (эстроген вырабатывается в жировой/подкожной жировой ткани), физические упражнения, отказ от алкоголя и снижение уровня стресса. В частности, доказано положительное влияние физических упражнений на долгосрочную выживаемость и смертность от рака молочной железы.[58]

4. Можно ли эффективно лечить ILC, используя только дополнительные или альтернативные методы лечения?
Нет. Дополнительные и альтернативные (ДА) методы лечения рака молочной железы включают такие психофизические методы лечения, как медитация и биологическая обратная связь; биологические практики, например, прием витаминов и трав, изменение рациона питания; манипуляционные практики, такие как массаж и хиропрактика; а также прочие системы врачевания, включая аюрведическую, китайскую, натуропатическую и гомеопатическую медицину. В то время как некоторые ДА методы лечения в целом безопасны и могут облегчить дискомфорт, сопряженный с лечением онкологии, другие ДА методы лечения способны причинить вред, особенно если при этом не применяются стандартные методы терапевтического лечения.[59] Результаты нескольких исследований показали, что женщины, использующиеся исключительно ДА методы для лечения рака молочной железы, получают худшие результаты.[60, 61, 62, 63, 64]

Часто задаваемые вопросы о метастатическом дольковом раке молочной железы

1. Что такое метастатический дольковый рак молочной железы?
Рак молочной железы, который распространился за пределы молочной железы и локальных лимфатических узлов, считается стадией IV, или метастатическим раком молочной железы. Метастатический рак молочной железы поддается лечению, но не считается излечимым. При условии применения адресной терапии и химиотерапии пациентки с метастатическим дольковым раком молочной железы зачастую живут долгие годы. У некоторых пациенток рак первоначально диагностируется уже на IV стадии (метастатический ILC de novo metastatic), тогда как у других он может рецидировать спустя годы в отдаленных местах/в других органах (отдаленный рецидив метастатического ILC). Если исходной патологией опухоли молочной железы был ILC, опухоли, обнаруженные в местах, удаленных от молочной железы, как правило, также представляют собой ILC, однако метастазы иногда могут быть гетерогенными (разные опухоли могут иметь разные характеристики) или могут рецидивировать как ILC с другим рецепторным статусом, например, HER2-положительным или трижды негативным.[65]

2. Способен ли дольковый рак молочной железы рецидивировать или распространяться?
Как и протоковый рак молочной железы или рак молочной железы без особого типа (NST), дольковый рак молочной железы способен рецидивировать в любое время после первоначального диагностирования. Этот тип рака также может быть впервые обнаружен/диагностирован на IV стадии (и называется болезнью de novo) и сначала появиться не в молочной железе (например, в костях, печени, легких), даже если рак еще не был обнаружен в молочной железе. Исследования показывают, что ILC часто рецидивирует значительно позже, чем IDC, — более чем через 10 лет после первичной постановки диагноза.[16]

3. Куда может распространяться ILC при метастазировании?
Подобно IDC/NST, ILC способен метастазировать в лимфоузлы, кости, легкие, печень и мозг. Вместе с тем, ILC также способен распространяться на уникальные участки, например, на желудочно-кишечный тракт (желудок, тонкая кишка и толстая кишка), гинекологические органы (яичники, матка), брюшину (оболочка брюшной полости), а в более редких случаях — на лептоменинкс (слизистая оболочка головного и спинного мозга) [66] и орбитальные ткани (ткани вокруг глаза).[67] Чаще всего ILC метастазирует в кость. Метастазы в легкие и печень в случае ILC встречаются реже, чем при IDC/NST.[68, 69] Другие необычные места распространения ILC перечислены на веб-сайте LBCA.

4. О каких возможных симптомах метастатического ILC следует сообщить врачу?

Среди возможных симптомов метастатического рака молочной железы, о которых следует сообщить врачу — боль в костях, боль в животе, увеличение размеров и (или) вздутие живота, одышка, тазовое кровотечение, головные боли либо изменения зрения или внешнего вида глаз. Поскольку ILC способен метастазировать в необычные места, пациенткам с дольковым раком молочной железы и их онкологам важно знать об этих отличиях, а также оговорить важность распознавания других возможных симптомов, относящихся к этим необычным местам метастазирования, и сообщения о них.

5. Какой тип визуализации используется для обнаружения метастатического ILC?

Тип визуализирующих исследований и сканирований, используемых для выявления метастатического ILC, зависит от местоположения расположения метастазов. Доступные варианты визуализации в настоящее время не отличаются от применяемых для визуализации протокового рака молочной железы. Это компьютерная томография, остеосцинтиграфия, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ), ПЭТ с фторэстрадиолом (ФЭС) и МРТ. При остеосцинтиграфии производится поиск свидетельств ремоделирования костной ткани, которое часто происходит в местах расположения метастазов в кости. В основе ПЭТ с ФДГ лежит метаболическое поглощение глюкозы в организме. Это чувствительный метод для обнаружения и определения стадии рака, а также для отслеживания действия терапии. Вместе с тем, этот метод может оказаться менее чувствительным с точки зрения обнаружения поражений ILC, чем в случае поражений IDC/NST.[70] Компьютерная томография, ПЭТ и (или) МРТ могут использоваться для выявления поражений в печени, при этом МРТ может использоваться для визуализации других участков метастазирования, например, мозга.[71] Более новый радиофармацевтический препарат, F18-флюороэстрадиол (FES), ориентирован на рецептор эстрогена и в некоторых случаях может использоваться для визуализации ЭР-положительного рака молочной железы. Этот препарат был одобрен FDA специально для визуализации рецидивирующего или метастатического рака молочной железы. Полезность сканирования с ФЭС для визуализации дольковых опухолей в определенных частях тела доказана, при этом другие варианты использования сканирования с ФЭС изучаются в рамках клинических исследований.[72] Для обеспечения точности тестирования с ФЭС во время его проведения пациентки не могут принимать фулвестрант или тамоксифен. ФЭС менее эффективен с точки зрения обнаружения поражений в печени.[73] МРТ всего тела является предметом целого ряда научных исследований, поскольку этот метод может оказаться полезным для визуализации ILC в тех случаях, когда традиционные КТ и ПЭТ с ФДГ не работают.[74]

6. В чем состоит действующий стандарт лечения первичного метастатического ILC?

В настоящее время метастатический ILC лечится так же, как и другие типы метастатического рака молочной железы того же подтипа. Пациентки с гормон-рецептор-положительным метастатическим раком молочной железы получают одинаковое лечение независимо от того, идет ли речь о метастатическом IDC/NST или ILC, при этом стандартными методами лечения являются антиэстрогенные препараты, адресная терапия и химиотерапия. Результаты ряда исследований показали, что ингибиторы CDK4/6 и один тип химиотерапии в случае ILC так же эффективны, как и при IDC/NST.[75, 76] Аналогичным образом, пациентки с HER2-положительным или трижды негативным метастатическим раком молочной железы получают лечение в соответствии с руководящими принципами лечения, независимо от наличия у пациентки ILC или IDC/NST, с использованием анти-HER2 адресной терапии и (или) химиотерапии. В 2020 году Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncologistsб ASCO) опубликовало перечень видов терапии, доступных для всех подтипов метастатического рака молочной железы.[77] Этот онлайн-ресурс продолжает обновляться по мере получения новых результатов исследований в отношении вариантов лечения.

7. Следует ли рассматривать возможность хирургического вмешательства для первичной опухоли при метастатическом заболевании *de novo*?

Применение хирургического вмешательства для первичной опухоли при метастатическом заболевании de novo является спорным.[78] Проведенное в США крупное рандомизированное исследование продемонстрировало, что удаление первичной опухоли не принесло пользы с точки зрения общей выживаемости, но оказалось полезным для целей локального контроля за развитием осложнений, включая разрушение кожи/инфекции/боль или предотвращение рецидива в молочной железе.[79] Результаты ряда других международных ретроспективных исследований показали, что возможно общее улучшение выживаемости у отдельных пациентов, например, при олигометастастическом заболевании только кости (пять и менее метастазов в одном органе).[80, 81] Проведение хирургического вмешательства для первичной опухоли при метастатическом заболевании de novo является персональным врачебным решением, зависящим от человека и его обстоятельств, при этом такое решение должно приниматься в ходе обсуждения с лечащей группой.

8. Рекомендуется ли проводить биопсию при метастатическом заболевании?

Биопсия часто рекомендуется для подтверждения диагноза отдаленного метастатического заболевания, при наличии возможности ее проведения (если участок метастазирования доступен). Биопсия способна определить, изменился ли подтип рака (т.е. изначально ЭР-положительный рак может стать метастатическим ЭР-отрицательным), что может произойти примерно в 20 % случаев из-за резистентности к лечению, и помочь определить варианты терапии на будущее.[65] Колоноскопия и (или) эндоскопия позволяют идентифицировать метастазирование в брюшную полость или толстую кишку, если симптомы невозможно объяснить результатами визуализации, а забор спинномозговой жидкости или «спинномозговая пункция» помогает подтвердить, в частности, диагностированный метастатический ILC или лептоменингеальное заболевание.[66]

9. Является ли геномное (соматическое) тестирование эффективным при метастатическом ILC?

Тестирование биомаркеров в ткани, полученной по результатам биопсии или жидкой биопсии (анализ крови), может проводиться для выявления геномных мутаций в метастатических опухолях либо при постановке первоначального диагноза, либо при прогрессировании заболевания. Большинство опухолей ILC имеют геномную мутацию CDH1, для которой в настоящее время адресная терапия отсутствует. Примерно 40 % дольковых опухолей имеют мутацию PI3-киназы (PIK3CA), для которой существует одобренная адресная терапия: алпелисиб для пациенток с метастатическим ЭР-положительным раком. Примерно 5 % дольковых опухолей имеют мутации в гене HER2 (*ERBB2*), влияющие на путь HER2.[82] В настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на изучение возможности использовать нератиниб (одобренный препарат для лечения HER2-положительного рака молочной железы) для лечения метастатического ЭР-положительного рака молочной железы, включая пациенток с ILC, с мутациями *ERBB2*.[83, 84] Тестирование биомаркеров также может оказаться полезным с точки зрения определения устойчивости к антиэстрогену, например, посредством обнаружения мутаций *ESR1* (ген, кодирующий ЭР)[85] и других мутаций, таких как *RB1*, способных формировать устойчивость к ингибиторам CDK4/6.[86] В рамках других исследований метастатический ILC демонстрирует более высокий показатель мутационной нагрузки опухоли (TMB) по сравнению с IDC/NST. Считается, что это может стать основой для разработки новых вариантов лечения с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Пациенты с метастатическим заболеванием и высокой мутационной нагрузкой опухоли в настоящее время являются кандидатами на получение терапии посредством ингибитора контрольных точек иммунного ответа — пембролизумаба.

10. Какие еще тесты проводятся при метастатическом заболевании ILC?

В некоторых случаях для отслеживания прогрессирования метастатического заболевания или ответа на терапию используются опухолевые маркеры в крови, такие как CA15-3 или CA27.29.

11. Проводятся ли клинические исследования в области лечения метастатического ILC?

Проводится множество клинических исследований, доступных пациенткам с метастатическим раком молочной железы, при этом многие из них посвящены метастатическому ЭР-положительному раку молочной железы. Некоторые из этих исследований могут предусматривать дольковые когорты или подмножества пациентов с ILC в конечном анализе. Исследований, *непосредственно* ориентированных на метастатический ILC, лишь несколько.[87] В настоящее время проводится ряд исследований по методам визуализации, охватывающих пациенток с метастатическим дольковым раком молочной железы, при этом в рамках некоторых европейских исследований конкретно изучаются результаты терапии при ILC. Перечень текущих клинических исследований в области ILC представлен на веб-сайте LBCA. Одной из основных проблем при оценке эффективности в рамках клинических исследований с участием пациенток, страдающим метастатическим дольковым раком молочной железы, являются критерии **RECIST** (критерии оценки ответа при солидных опухолях), установленные для большинства испытаний.[88] С учетом диффузного характера образований ILC невозможно сформировать измеримую массу для отслеживания, что делает таких пациенток не соответствующими критериям для многих исследований. Согласно недавнему обзору представленность пациенток с метастатической инвазивной дольковой карциномой в рамках клинических исследований рака молочной железы находится на исключительно низком уровне.[89] Второй ключевой проблемой при проведении клинических исследований, включающих когорту метастатического ILC, является более низкий процент пациенток с ILC по сравнению с пациентками с IDC, поэтому важно налаживать сотрудничество между различными учреждениями и проводить многоцентровые исследования, включающие дольковые когорты, для увеличения числа участвующих в исследованиях пациентов с дольковой карциномой. Участие в клинических исследованиях способствует их прогрессу и доказанно приводит к увеличению общей выживаемости.[89]

Дополнительные часто задаваемые вопросы/ресурсы

1. Где мне найти информацию о клинических испытаниях и исследованиях, чтобы больше узнать об ILC?
Существует множество онлайн-инструментов и ссылок для поиска научных исследований и клинических испытаний, таких как Clinical Trials.gov, breastcancertrials.org* или инструмент «Исследования метастатических заболеваний» (Metastatic Trials)*. Большинство клинических исследований не ориентированы исключительно на ILC, но могут включать или предусматривать когорту пациентов с дольковым раком молочной железы. Некоторые исследования, посвященные непосредственно ILC, представлены на веб-сайте LBCA.

2. Существуют ли клинические специалисты по дольковому раку молочной железы, с которыми я могу встретиться?
Несмотря на то, что некоторые онкологи исследуют и изучают ILC, они не считают себя специалистами в этой области: в настоящее время клинической специальности по дольковому раку молочной железы не существует. LBCA также не рекомендует конкретных поставщиков медицинских услуг или лечебные учреждения, независимо от специализации. LBCA предполагает, что, если вы еще не получаете лечение в одном из специализированных онкологических центров Национального института рака (NCI), присутствующих по всей стране, можно обратиться туда или получить второе мнение в таком центре, если есть такая возможность. Эти онкологические центры обслуживают большое количество пациентов, наблюдают больше пациентов с дольковым раком молочной железы и служат центрами исследований и передовых методов лечения онкологических заболеваний.

3. В каких случаях мне следует получить второе мнение?
Второе мнение — всегда разумный шаг, обеспечивающий определенную уверенность или ясность в отношении информации о диагнозе и лечении. Следует ли обращаться за вторым мнением и когда это сделать — личное решение. Второе мнение можно получить в отношении консультаций по проведению лечения, интерпретации результатов радиологических исследований и патоморфологической оценки. Благодаря последним достижениям в области телемедицины существует возможность получить второе мнение виртуально. Национальный институт онкологии (National Cancer Institute) предоставляет некоторые полезные рекомендации в отношении того, когда разумно рассмотреть возможность получения второго мнения.

4. Где я могу получить дополнительную информацию?
Для получения дополнительной информации и ресурсов посетите веб-сайт LBCA: lobularbreastcancer.org.
Посредством нашего веб-сайта и аккаунтов в социальных сетях мы обеспечиваем площадку для представления и обсуждения текущих исследований в области лечения ILC и их результатов, вебинаров, видеороликов и блогов по вопросам ILC и обучения проведению информационно-разъяснительной работы, а также формируем онлайн-сообщество для людей, которым был поставлен диагноз ILC или которые живут с этим заболеванием. Кроме того, мы собираем библиотеку текущих исследований в области лечения долькового рака молочной железы, выявляем клинические испытания, куда принимают пациенток с ILC, а также предоставляем возможности и инструменты, с помощью которых пациентки с ILC и лица, осуществляющие уход за ними, могут научиться вести информационно-разъяснительную работу для продвижения исследований, повышения осведомленности и информирования других о ILC. С этой целью LBCA предоставляет инструментарий для проведения информационно-разъяснительной работы. У LBCA также есть страница на Facebook, где публикуется ежемесячный информационный бюллетень, на который можно подписаться.

Примечание. ***Настоящий документ с часто задаваемыми вопросами составлен исключительно в справочных и образовательных целях.*** **Информация, представленная на этих страницах** или по этим ссылкам, ни при каких условиях не должна заменять консультации специалистов в области здравоохранения.

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.