Câu hỏi thường gặp về Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm lấn

Xuất bản năm 2018; Cập nhật ngày 26/1/2023.

Bộ câu hỏi thường gặp (FAQ) này chỉ dành cho mục đích cung cấp thông tin và phổ cập kiến thức, nhằm hỗ trợ bệnh nhân và người chăm sóc tìm hiểu về ung thư vú tiểu thùy. Vui lòng lưu ý rằng các câu trả lời được nêu trong tài liệu này phản ánh quan điểm phổ biến tại Hoa Kỳ. Thông tin này không nhằm thay thế lời khuyên và thông tin từ các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe dành cho bệnh nhân. Cần có thêm nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng để cải thiện kết quả cho các liệu pháp toàn thân như liệu pháp nội tiết, hóa trị, liệu pháp miễn dịch, chẩn đoán hình ảnh và trị liệu nhắm mục tiêu và cho các liệu pháp nhắm mục tiêu tiềm năng trong tương lai hoặc liệu pháp miễn dịch có thể cho kết quả lâu dài tốt hơn cho bệnh nhân ILC. Quý vị có thể tìm hiểu thêm về các mục ưu tiên nghiên cứu ILC của Lobular Breast Cancer Alliance's (LBCA) khi nhấn vào liên kết này.

CÂU HỎI THƯỜNG GẶP CHUNG VỀ TIỂU THÙY

1. Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm lấn (hoặc xâm nhập) (ILC) là gì và đặc thù thế nào?

ILC là phân nhóm mô học phổ biến thứ hai của ung thư vú sau ung thư ống dẫn sữa xâm lấn (IDC), còn được gọi là ung thư biểu mô ống dẫn sữa xâm lấn loại không đặc hiệu (IDC/NST). ILC thường là loại ung thư tăng sinh phân độ thấp và tiến triển chậm, có nghĩa là các tế bào ung thư trông giống như các tế bào bình thường và ung thư có xu hướng phát triển và di căn chậm. Giống như hầu hết các bệnh ung thư vú, ILC có xu hướng thụ thể estrogen (ER) dương tính, thụ thể progesterone (PR) dương tính và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì của con người 2 (HER2) âm tính. Đôi khi ILC có thể là bộ ba âm tính (thiếu biểu hiện của ER, PR và Her2) hoặc HER2+, tuy nhiên trường hợp này rất hiếm. Có căn cứ cho thấy sự tiến triển của bệnh và các đặc điểm phân tử của ILC khác với IDC.[1, 2, 3] Một trong những đặc điểm quan trọng của ILC là các tế bào ung thư mất khả năng "dính vào nhau", được gọi là "sự kết dính giữa các tế bào". Việc thiếu độ bám dính tế bào có nghĩa là ILC không tạo thành khối như các loại khối u ung thư vú khác như IDC/NST. Thay vào đó, các khối u có thể phát triển theo kiểu "xâm lấn khuếch tán" hoặc nói đơn giản hơn là theo như các đường tế bào riêng biệt. Trong ILC, các tế bào không có khả năng dính vào nhau là do mất một protein hoạt động gọi là E-cadherin.[4, 5] Mất E-cadherin thường là do đột biến bất hoạt trong gen *CDH1*. Cách phát triển của khối u ILC có thể gây khó cảm nhận hơn khi khám, chụp chiếu và chẩn đoán.[1, 3, 6] Do đó, các khối u có thể lớn hơn và/hoặc tiến triển hơn tại thời điểm chẩn đoán. Ngoài ra, ILC còn có các đặc điểm phân tử khác phổ biến hoặc ít gặp hơn so với IDC.[7, 8]

2. ILC phổ biến như thế nào?

ILC là loại ung thư vú mô học phổ biến thứ hai được chẩn đoán, chiếm khoảng 10-15% tổng số bệnh ung thư vú.[9] Ước tính có khoảng 43.000 ca ILC mới được chẩn đoán mỗi năm.[10] ILC ảnh hưởng đến nhiều phụ nữ hơn cả ung thư thận, não, tuyến tụy, gan hoặc buồng trứng.[11] Tỷ lệ mắc tất cả các loại ung thư vú tăng 0,5% mỗi năm kể từ năm 2004.[12]

3. Các phân nhóm khác của ILC là gì?

ILC cổ điển là phân nhóm phổ biến nhất của ung thư vú tiểu thùy, tuy nhiên ILC có các phân nhóm khác như ILC Pleomorphic (dưới 5% ILC),[13] thường có chỉ số tăng sinh phát triển (Ki67) và có phân độ cao hơn, nghĩa là ung thư phát triển nhanh và mạnh hơn so với ILC cổ điển. ILC Pleomorphic cũng thể hiện ít thụ thể nội tiết dương tính hơn và thể hiện quá mức (dương tính) của HER2 nhiều hơn so với ILC cổ điển. Các phân nhóm ILC ít phổ biến khác bao gồm ống tiểu thùy, rắn và phế nang, có đặc điểm tế bào và vi mô khác nhau.[2]

4. ILC khác thế nào so với loại ung thư thường gặp hơn là IDC/NST (ung thư biểu mô ống dẫn sữa xâm lấn)?
IDC/NST là loại ung thư vú phổ biến nhất. Các tế bào ung thư IDC/NST có hình dạng, hoạt động khối u và đặc điểm sinh học/tiến triển khác với ILC. Khác với ILC, hầu hết các khối u IDC/NST biểu hiện E-cadherin và có xu hướng hình thành khối u ở vú. Một số bệnh nhân bị ILC di căn có thể có khả năng bị di căn đến các vị trí cơ quan ít phổ biến cao hơn so với các cơ quan mà IDC/NST sẽ di căn đến, chẳng hạn như đường tiêu hóa.[14] Bệnh nhân ILC có thường lớn tuổi hơn, có khối u lớn hơn khi chẩn đoán, phát hiện ở giai đoạn sau và có số lượng hạch dương tính cao hơn. Những điểm đặc trưng này của ILC đặt ra những thách thức trong chẩn đoán ban đầu, chẩn đoán hình ảnh để xác định giai đoạn bệnh và đăng ký thử nghiệm lâm sàng.

5. Về khả năng kéo dài sự sống, ILC khác với IDC/NST như thế nào?
Các khối u ILC nguyên phát có thể ở phân độ và tăng sinh thấp hơn so với khối u IDC/NST nhưng vẫn có thể tái phát sau khi điều trị ban đầu. Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy xu hướng tái phát muộn cao hơn sau năm năm ở bệnh nhân ILC so với những người mắc IDC/NST. Một vài nghiên cứu cho thấy một số bệnh nhân bị ILC có thể có tỷ lệ sống sót kém hơn một chút so với bệnh nhân IDC/NST, tuy nhiên hiện vẫn chưa có nghiên cứu chỉ ra cụ thể quần thể nào trong số các bệnh nhân mắc ILC này.[15, 16]

6. Đặc điểm vật lý của ILC là gì?
Các triệu chứng của ILC nguyên phát ở vú có thể dao động từ không có đến những thay đổi có thể nhìn thấy ở mô vú. Khi tự kiểm tra, đôi khi quý vị có thể cảm nhận được ILC dưới dạng cục cứng hoặc khối u. Quý vị nên tự kiểm tra định kỳ để cảm nhận/nhận biết sự thay đổi hoặc các điểm khác biệt. Cần tiến hành đánh giá thêm khi phát hiện bất kỳ cục cứng hoặc khối u nào mới. Ung thư vú, bao gồm ILC, đôi khi có thể gây ra hiện tượng da nhăn lại hoặc lõm xuống, núm vú phẳng hoặc bị thụt, da sần không rõ nguyên nhân hoặc xuất hiện lúm đồng tiền hoặc vết lõm ở vú. Một bên vú có thể lớn hơn hoặc có hình dạng khác với bên còn lại. Trong một số trường hợp, một bên vú của bệnh nhân có thể có biểu hiện teo lại khi khối u co kéo các mô xung quanh. Đau vú là biểu hiện ít phổ biến hơn. Có thể hoàn toàn không phát hiện được ILC khi tự kiểm tra, ngay cả khi khối u lớn.[3, 17] Có thể hoặc không thể cảm nhận được hạch bạch huyết sưng to ở nách (vùng nách). Nếu quý vị phát hiện bất kỳ dấu hiệu đáng ngờ nào, hãy lập tức thông báo cho bác sĩ.

7. ILC có yếu tố nguy cơ di truyền không?
Đột biến ở một số gen nhất định có thể làm tăng nguy cơ phát triển ung thư vú nhưng các đột biến di truyền cụ thể trong gen *CDH1* có thể gây nguy cơ trọn đời cho cả ILC và ung thư dạ dày lan tỏa di truyền (HDGC). Hầu hết bệnh nhân mắc ILC không có đột biến này và đột biến này rất hiếm gặp.[18] Thông thường, bệnh nhân có thể được khuyến khích làm xét nghiệm di truyền khi chẩn đoán nếu có tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc bệnh ung thư vú,[19, 20] nếu bệnh nhân <50 tuổi vào thời điểm chẩn đoán và tùy thuộc vào tiền sử gia đình và đặc tính sắc tộc.[21] Bệnh nhân ung thư vú tiểu thùy ở cả hai vú dưới 50 tuổi hoặc ở một bên vú có tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư vú tiểu thùy và được chẩn đoán trước 45 tuổi có thể được xét nghiệm đột biến *CDH1* cụ thể.[22] Đột biến ở các gen khác bao gồm *BRCA1, BRCA2, CHEK2* và *PALB2* cũng làm tăng nguy cơ ung thư vú.[23]

8. Tăng sản tiểu thùy không điển hình (ALH) và ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ (LCIS) là gì?
Tăng sản tiểu thùy không điển hình và LCIS không được xem là ung thư, tuy nhiên cả hai thương tổn đều gồm các tế bào bất thường có chung các đặc điểm của các tế bào ung thư thường thấy trong ILC. Tăng sản là sự phát triển quá mức của tế bào. Tăng sản "không điển hình" có nghĩa là các tế bào trông bất thường. Trong cả hai loại thương tổn này, các tế bào bất thường phát triển bên trong các tiểu thùy (tuyến sữa) hoặc ống dẫn của vú nhưng chưa bắt đầu phát triển vượt qua/bên ngoài thành tiểu thùy/ống dẫn. Hoạt động chẩn đoán các tổn thương này ở vú có liên quan đến nguy cơ gia tăng phát triển ung thư vú ở một trong hai vú. Chúng tôi cũng xem các tổn thương này là 'tiền chất không bắt buộc của ung thư vú xâm lấn', nghĩa là bệnh nhân ALH hoặc LCIS có thể không bao giờ phát triển ung thư. Do đó, những phát hiện bệnh lý này được xem là dấu hiệu tăng nguy cơ ung thư vú.[24]

9. Các phân nhóm và biến thể khác của LCIS là gì?
LCIS cho biết bệnh nhân có nguy cơ cao và có thể phát triển ung thư vú ở một trong hai vú (không nhất thiết là ILC). Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) hiện phân loại ba biến thể của LCIS: cổ điển (CLCIS), florid (FLCIS) và pleomorphic (PLCIS). Các biến thể không xâm lấn này có cùng một số đặc điểm phân tử với các biến thể xâm lấn cùng tên, cho thấy nguồn gốc tế bào tương tự. Tại nhiều cơ sở, bệnh nhân bị LCIS cổ điển không được chỉ định cắt bỏ (nghĩa là phẫu thuật) do tỷ lệ tiến triển giai đoạn thấp (nghĩa là các trường hợp xâm lấn thấp). Các biến thể pleomorphic và florid của LCIS được cho là loại thương tổn tiến triển hơn về mặt di truyền và sinh học so với LCIS cổ điển. CLCIS, FLCIS và PLCIS được chẩn đoán trên sinh thiết lõi đôi khi được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ. Sau phẫu thuật, chẩn đoán cuối cùng có thể được nâng cấp thành ung thư xâm lấn trong khoảng 40% các mẫu này.[25]

THẮC MẮC BỆNH LÝ VỀ UNG THƯ VÚ TIỂU THÙY

1. Phân nhóm mô học là gì?
Mô học đề cập đến mọi yếu tố khả kiến khi kiểm tra tế bào bằng kính hiển vi. Phân nhóm mô học là các nhóm nhỏ hơn có thể phân chia nhóm ung thư, chẳng hạn như ILC, dựa trên các đặc điểm nhất định quan sát được dưới kính hiển vi.

2. Các thụ thể quan trọng trong ung thư vú là gì?
Thụ thể là các protein có trên bề mặt tế bào hoặc bên trong tế bào. Những thụ thể này liên kết với các protein rất đặc trưng (phối tử). Ví dụ về các thụ thể quan trọng trong ung thư vú là thụ thể estrogen và progesterone (ER hoặc PR) hoặc thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì của con người 2 (còn gọi là HER2). Khi phối tử liên kết với thụ thể sẽ diễn ra hoạt động tế bào đặc trưng, ví dụ như kích thích tế bào tăng trưởng hoặc di căn. Khi tế bào là thụ thể "dương tính" nghĩa là các tế bào ung thư biểu hiện rất nhiều thụ thể này. Điều này rất quan trọng trong ung thư vú vì ung thư HER2+ hoặc ER+ ("dương tính") có nghĩa là các tế bào ung thư rất có thể sẽ đáp ứng (bị tiêu diệt) với liệu pháp nhắm mục tiêu tương ứng với HER2 hoặc ER. "Âm tính" nghĩa là tế bào sẽ không đáp ứng. Nếu ung thư là thụ thể nội tiết (ER và PR) âm tính và HER2 âm tính, loại ung thư này được coi là ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC). Thụ thể androgen (AR)[26, 27] dương tính và HER2 dương tính thấp[28] đã trở thành lĩnh vực nghiên cứu để điều trị nhắm mục tiêu trong ung thư vú.

3. Xét nghiệm IHC là gì?
Xét nghiệm IHC (ImmunoHistoChemistry) là quá trình nhuộm màu đặc biệt tiến hành trên mô ung thư vú được lấy ra trong quá trình sinh thiết hoặc phẫu thuật. Xét nghiệm IHC do khoa bệnh lý thực hiện trong quá trình chẩn đoán ung thư vú và xét nghiệm được sử dụng để xem liệu các tế bào ung thư có biểu hiện estrogen (ER) và progesterone (PR) và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì của con người 2 (HER2) hay không. Xét nghiệm cũng giúp xác định loại ung thư vú ống dẫn hoặc tiểu thùy, dựa trên sự biểu hiện hay thiếu vắng protein E-cadherin. Cuối cùng, xét nghiệm có thể hỗ trợ xác định tốc độ phát triển khối u, dựa trên các dấu hiệu như protein Ki67 hoặc MIB1.

4. Ki-67 có nghĩa là gì?
Ki-67 là một loại protein tăng lên khi các tế bào chuẩn bị phát triển (phân chia). Quá trình nhuộm màu có thể đo tỷ lệ phần trăm các tế bào khối u dương tính với Ki-67. Tế bào dương tính càng nhiều bao nhiêu thì việc phân chia và hình thành các tế bào mới càng nhanh hơn bấy nhiêu, và do đó có thể được xem như dấu hiệu tốc độ phát triển ung thư. Mức Ki-67 không được xét nghiệm thường xuyên, tuy nhiên trong một số trường hợp, mức Ki-67 có thể giúp dẫn hướng các quyết định điều trị của nhóm quý vị.

5. Mô tuyến vú dày có gây ra ILC không?
Độ dày của vú phản ánh lượng mô tuyến so với lượng mô mỡ trong vú. Phụ nữ có mô tuyến vú dày có nguy cơ phát triển ung thư vú loại bất kỳ nhiều gấp hai lần. Không có dữ liệu liên quan đến việc liệu độ dày của vú có làm tăng nguy cơ mắc các loại ung thư vú cụ thể hay không, chẳng hạn như ung thư tiểu thùy. Báo cáo chụp X-quang tuyến vú phân loại mật độ mô từ BI-RADS 1 đến 4, với mức bốn là "cực kỳ dày đặc". Phụ nữ có độ dày của vú vừa phải (loại 3) đến cực kỳ dày (loại 4) có thể được tư vấn các phương pháp sàng lọc bổ sung, vì rất khó phát hiện ILC ở vú có độ dày cao.[29]

6. Liệu pháp thay thế hormone (HRT) và phát triển LCIS/ILC có mối liên hệ nào hay không?
Việc sử dụng liệu pháp thay thế hormone sau mãn kinh bằng cả progesterone và estrogen có liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư biểu mô vú. Mặc dù chưa có nghiên cứu lớn để xác định xem việc sử dụng HRT có làm tăng nguy cơ ung thư biểu mô vú tiểu thùy hay không, có một nghiên cứu so sánh những người không sử dụng HRT với những người sử dụng liệu pháp thay thế hormone estrogen và progestin kết hợp (CHRT) cho thấy những người sử dụng HRT trong ít nhất sáu tháng có nguy cơ ung thư biểu mô vú tiểu thùy tăng cao.[30]

CÂU HỎI THƯỜNG GẶP VỀ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH TIỂU THÙY

1. Sự khác biệt giữa sàng lọc định kỳ và chụp X-quang tuyến vú chẩn đoán là gì?
Chụp X-quang tuyến vú sàng lọc được thực hiện trên đối tượng phụ nữ không có dấu hiệu hoặc triệu chứng ung thư vú và những người không được chẩn đoán mắc thư vú trong ba năm gần nhất. Tầm soát ung thư vú trong dân số nói chung nhằm phát hiện ung thư vú giai đoạn đầu khi không có nghi ngờ. Chụp X-quang tuyến vú chẩn đoán thường được thực hiện trên đối tượng phụ nữ có tiền sử ung thư vú gần đây, các triệu chứng hoặc kết quả khám sức khỏe bất thường hoặc những người được cho là có nguy cơ mắc ung thư vú cao hơn nhằm theo dõi khi xác định có bất thường sau khi chụp X-quang tuyến vú sàng lọc.

2. Tại sao khó thấy ILC hơn khi chụp X-quang tuyến vú?
Vì ILC thường phát triển theo mô hình đường thẳng qua vú mà không làm biến dạng các cấu trúc xung quanh hoặc tạo thành cục cứng hoặc khối u. Đây là lý do khiến ILC có thể khó bị phát hiện hơn so với IDC/NST khi chụp X-quang tuyến vú và siêu âm. Trong một số nghiên cứu về ILC, mô vú dày còn làm giảm độ nhạy của chụp X-quang tuyến vú xuống thấp tới 11%.[3, 31]

3. Có công cụ chẩn đoán hình ảnh nào thay thế cho chụp X-quang tuyến vú không?
Siêu âm (US) có thể được dùng để chẩn đoán hình ảnh bổ sung ở phụ nữ có ngực dày hoặc những người có nguy cơ ung thư vú cao. Ở phụ nữ có kết quả chụp X-quang tuyến vú bình thường, US phát hiện thêm 3,5 ca ung thư trên 1.000 phụ nữ được sàng lọc.

Chụp cộng hưởng từ (MRI) được khuyến cáo cho những phụ nữ có nguy cơ ung thư vú trọn đời cao hơn 20%, chẳng hạn như những người có đột biến gen *BRCA1* và *BRCA2*, tiền sử gia đình có nhiều người mắc bệnh ung thư vú, tiền sử cá nhân mắc bệnh ung thư vú khi còn trẻ và ở những người sống sót sau ung thư vú có vú dày. Phương pháp này có độ nhạy cao nhất trong tất cả các phương thức chẩn đoán hình ảnh để phát hiện ung thư vú.[32] MRI cũng có thể hữu ích cho giai đoạn trước phẫu thuật của một số bệnh ung thư vú. Gần đây, trong một nghiên cứu sử dụng MRI trước khi phẫu thuật ung thư vú tiểu thùy, 21,5% bệnh nhân bị ung thư tiểu thùy đã thay đổi kế hoạch phẫu thuật từ phẫu thuật bảo tồn vú sang phương pháp phẫu thuật khác do tác động của kết quả MRI trước phẫu thuật. Tương quan bệnh lý phẫu thuật cuối cùng của MRI tốt hơn so với siêu âm hoặc chụp X-quang tuyến vú. MRI có thể xác định các khu vực đa ổ của khối u không nhìn thấy trên ảnh chụp X-quang tuyến vú và thông tin này có thể hữu ích trong việc lựa chọn mức độ can thiệp phẫu thuật.[33, 34]

Chụp X-quang tuyến vú quang phổ tăng cường tương phản (CESM) là phương thức chụp X-quang tuyến vú đặc biệt dùng độ tương phản để hỗ trợ khoanh vùng kích thước và mức độ của khối u vú. Một số nghiên cứu nhỏ chỉ ra rằng phương pháp này vượt trội hơn so với chụp X-quang tuyến vú 2D cũng như MRI về độ nhạy và kết quả dương tính giả và có thể đặc biệt hữu ích trong việc sàng lọc ở phụ nữ có tiền sử ung thư vú và ngực dày, hoặc phụ nữ có nguy cơ ung thư vú trung bình.[35, 36] Các nghiên cứu nhằm nhân rộng và xác nhận những phát hiện này hiện vẫn đang được tiến hành. Do đó, CESM không được phổ biến rộng rãi và không thuộc chăm sóc tiêu chuẩn.

Chẩn đoán hình ảnh vú phân tử (MBI) là một kỹ thuật khác sử dụng chất đánh dấu phóng xạ để làm nổi bật các mô bất thường. Phương pháp này có tỷ lệ phát hiện gần như tương đương với MRI và đặc biệt hữu ích ở những bệnh nhân có mô vú đặc.[37] Tuy nhiên, cần thời gian 10 phút để có hình ảnh của mỗi vú và chất đánh dấu phóng xạ khiến toàn bộ cơ thể bị phơi nhiễm phóng xạ, không giống như các phương thức chẩn đoán hình ảnh vú khác. MBI có thể đặc biệt hữu ích ở phụ nữ có ngực dày và có thể hữu ích khi không thể dùng/không khả dụng MRI, tuy nhiên hiện tại việc chỉ định sử dụng phương pháp và chẩn đoán hình ảnh này không có sự đồng thuận lâm sàng và không thuộc chăm sóc tiêu chuẩn.[38] Rất ít trung tâm sử dụng MBI nếu có thể dùng phương pháp MRI.

4. Phương pháp chẩn đoán hình ảnh nào được khuyến nghị sau khi hoàn thành điều trị ung thư ở giai đoạn đầu (1-3) ILC?

Sau khi hoàn thành điều trị, bác sĩ thường khuyến nghị nên chụp X-quang tuyến vú hàng năm vì phương pháp này đã được chứng minh là cải thiện đáng kể khả năng sống sót sau ung thư vú trong số nhóm người được điều trị.[39] Trong trường hợp chụp X-quang tuyến vú không phát hiện ILC, có thể khuyến nghị thực hiện chẩn đoán hình ảnh bổ sung như US và MRI. Vì trường hợp của mỗi người là khác nhau, bệnh nhân cùng đội ngũ chăm sóc của bệnh nhân sẽ đưa ra quyết định cuối cùng.

CÂU HỎI THƯỜNG GẶP VỀ ĐIỀU TRỊ TIỂU THÙY

1. Chăm sóc tiêu chuẩn hiện tại dành cho ung thư vú tiểu thùy nguyên phát (ung thư ở vú) là gì?

Kế hoạch điều trị ILC dành cho một người phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm kích thước khối u và cấp độ ung thư, yếu tố di truyền, độ liên quan đến hạch bạch huyết, sức khỏe tổng thể và ưu tiên cá nhân của bệnh nhân. Hiện tại, không có hướng dẫn liệu pháp đặc trị cho ILC. Chăm sóc tiêu chuẩn để điều trị ILC dương tính với thụ thể nội tiết giai đoạn đầu cũng giống như điều trị IDC/NST dương tính với thụ thể nội tiết. Phương pháp điều trị được đề nghị có thể bao gồm phẫu thuật (cắt bỏ khối u hoặc cắt bỏ vú), xạ trị và các liệu pháp toàn thân như hóa trị hoặc liệu pháp nội tiết tố.

- **Phẫu thuật**

Việc lập kế hoạch phẫu thuật cân nhắc cách tốt nhất để loại bỏ tất cả phần của khối ung thư (nghĩa là đạt được "vùng rìa sạch" xung quanh mô bị loại bỏ). Nếu kích thước của khối u quá lớn và không thể loại bỏ mà không chừa lại đủ biên độ không có ung thư, hoặc đủ mô vú bình thường, thì bác sĩ có thể đề xuất phương pháp phẫu thuật cắt bỏ vú.[3] Một kỹ thuật đặc biệt loại bỏ nhiều mô hơn đó là cắt bỏ khối u bảo tồn tuyến vú cũng được nghiên cứu làm phương án làm sạch vùng rìa hiệu quả hơn trong ILC.[40] Liệu pháp bảo tồn vú ban đầu có thể cần phẫu thuật bổ sung nếu biên độ cần loại bỏ thêm mô ung thư. Trường hợp này đặc biệt đúng đối với ung thư tiểu thùy, thường biểu hiện với bệnh lan tỏa và tổn thương đa ổ (một số khu vực liên quan đến ung thư trong vú) có thể khó phát hiện bằng chẩn đoán hình ảnh trước phẫu thuật và trong khi phẫu thuật.[41] Dữ liệu dài hạn cho thấy lựa chọn phẫu thuật (cắt bỏ khối u hoặc cắt bỏ vú) không ảnh hưởng đến khả năng sống sót lâu dài.[42, 43]

Liệu pháp tân bổ trợ (điều trị toàn thân trước khi phẫu thuật) trước khi phẫu thuật bảo tồn tuyến vú có thể là một lựa chọn thay thế nhằm giảm kích thước khối u để tạo điều kiện phẫu thuật cắt bỏ và đánh giá mức độ đáp ứng của khối u với điều trị trước khi cắt bỏ để hỗ trợ hướng dẫn điều trị sau phẫu thuật.

Các lựa chọn phẫu thuật sau phẫu thuật cắt bỏ vú bao gồm đóng phẳng thẩm mỹ (tức là không tái tạo), cấy ghép vú hoặc phẫu thuật vạt sử dụng mỡ hoặc cơ của chính bệnh nhân để tạo ra bộ ngực mới. Bệnh nhân thường được giới thiệu về phương pháp phẫu thuật thẩm mỹ để thảo luận về các lựa chọn sau phẫu thuật cắt bỏ vú.

- **Xạ trị**

Phương pháp xạ trị, hay còn gọi là trị liệu bằng bức xạ, sử dụng chùm năng lượng cao để tiêu diệt vật liệu di truyền trong tế bào ung thư. Kế hoạch điều trị của bệnh nhân có thể bao gồm phương pháp bức xạ dựa trên việc bệnh nhân chọn cắt bỏ khối u hay cắt bỏ vú, vị trí của khối u và các yếu tố khác.

Xạ trị chùm tia ngoài (EBRT) tập trung bức xạ vào một khu vực cụ thể của cơ thể như vú, vùng thượng đòn (thành ngực) và nách (vùng nách) sau khi loại bỏ hoặc xác định các hạch bạch huyết dương tính. Phương pháp này có thể phá hủy bất kỳ khu vực vi mô còn lại nào của ung thư để ngăn ngừa tái phát cục bộ.

Xạ trị một phần tuyến vú (PBI)[44] và xạ trị trong phẫu thuật[45] đã được nghiên cứu như là lựa chọn thay thế cho ERBT nhưng chưa được chứng minh một cách thuyết phục là có hiệu quả để sử dụng thường xuyên trong ILC.

- **Liệu pháp y tế**

Lý do chính mà điều trị y tế, còn được gọi là liệu pháp toàn thân, được chỉ định sau khi cắt bỏ khối u là để ngăn ngừa tái phát ung thư, cả ở vú và các khu vực khác của cơ thể. Có nhiều loại phương pháp điều trị y tế khác nhau bao gồm liệu pháp nội tiết, hóa trị, liệu pháp miễn dịch và liệu pháp nhắm mục tiêu khác.

- **Liệu pháp nội tiết (chống nội tiết tố)**

Vì lý do nhiều ung thư tiểu thùy dương tính với thụ thể nội tiết (ER) nên liệu pháp nội tiết là phương pháp điều trị chính cho loại ung thư này. Thuốc ức chế aromatase (AI) thường được kê toa cho phụ nữ sau mãn kinh và tamoxifen cho phụ nữ tiền mãn kinh. Một số phụ nữ tiền mãn kinh sẽ được kê tamoxifen hoặc AI kết hợp với ức chế buồng trứng, đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ tái phát ung thư cao. Một thử nghiệm hồi cứu lớn so sánh letrozole với tamoxifen cho thấy letrozole ưu việt hơn ở những bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư biểu mô tiểu thùy so với ung thư biểu mô ống dẫn, tuy nhiên điều này cần được xác nhận thêm.[46] Thử nghiệm lâm sàng hiện tại đang nghiên cứu xem liệu một liệu pháp nội tiết cụ thể có thể vượt trội hơn ở phụ nữ sau mãn kinh bị ILC hay không.

Thời gian điều trị nội tiết tiêu chuẩn là năm năm mặc dù việc xác định thời gian điều trị nội tiết tối ưu thuộc lĩnh vực nghiên cứu hành động; Chỉ số ung thư vú cùng với các yếu tố khác (kích thước khối u, cấp độ và sự tham gia của hạch bạch huyết) có thể giúp định hướng quyết định kéo dài liệu pháp nội tiết sau năm năm.[47, 48]

- **Hóa trị**

Quyết định hóa trị được xác định bởi nhiều yếu tố, bao gồm các đặc điểm lâm sàng và bệnh lý như kích thước khối u, tình trạng bạch huyết dương tính hoặc âm tính, cấp độ khối u, dấu hiệu khối u và xét nghiệm tiên lượng phân tử như Mammaprint hoặc Oncotype DX. Xét nghiệm tiên lượng có thể giúp xác định xem bệnh ung thư đang xem xét có tiến triển khả quan từ hóa trị hay không, tuy nhiên, tiện ích của các xét nghiệm này đối với ILC chỉ mới xuất hiện trong thời gian gần đây.[49] Nghiên cứu báo cáo mức độ đáp ứng hoàn toàn bệnh lý thấp hơn ở ILC so với IDC khi chỉ định hóa trị cho bệnh nhân trước khi điều trị phẫu thuật (hóa trị tân bổ trợ).[50] Các nghiên cứu hồi cứu chỉ ra một số điểm khác biệt trong mức độ đáp ứng với các liệu pháp toàn thân giữa ILC và IDC.[51] Tương tự như bệnh nhân IDC, bệnh nhân ILC với các yếu tố nguy cơ cao cụ thể như phân nhóm bộ ba âm tính hoặc phân độ mô học cao có xu hướng đáp ứng tốt hơn với hóa trị.[52]

2. Liệu pháp nhắm mục tiêu là gì?

Liệu pháp nội tiết là liệu pháp nhắm mục tiêu được sử dụng phổ biến nhất. Các liệu pháp nhắm mục tiêu bổ sung có thể được sử dụng cùng với liệu pháp nội tiết và các liệu pháp khác khi liệu pháp nội tiết không phù hợp. Một số liệu pháp nhắm mục tiêu chỉ được áp dụng cho ung thư vú Giai đoạn IV hoặc di căn trong khi những liệu pháp khác có thể được sử dụng cho ung thư giai đoạn sớm.

Thuốc ức chế kinase phụ thuộc cyclin 4/6 (CDK4/6) là liệu pháp nhắm mục tiêu đường uống nhằm chặn một loại protein gọi là kinase phụ thuộc cyclin, từ đó khiến các tế bào khối u ngừng phân chia và tạo bản sao. Các loại chất ức chế này có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp nội tiết để điều trị ung thư vú tiến triển hoặc di căn, ER dương tính/HER2 âm tính. Chỉ có một loại chất ức chế CDK4/6 được phê duyệt để sử dụng trong một số trường hợp cụ thể của ung thư vú giai đoạn đầu. Một số bệnh nhân được xác định là có nguy cơ cao có thể được khuyến nghị dùng liệu pháp này.[53]

Liệu pháp miễn dịch (bao gồm thuốc ức chế điểm kiểm soát và các loại liệu pháp miễn dịch khác) là những loại thuốc ảnh hưởng đến khả năng tránh hệ thống miễn dịch của tế bào ung thư. Một loại thuốc thường được sử dụng đã được phê duyệt cho giai đoạn đầu cũng như ung thư vú bộ ba âm tính di căn. Nghiên cứu hành động đang được tiến hành để xác định xem có cần sử dụng liệu pháp miễn dịch trong ung thư vú ER dương tính và HER2 dương tính hay không.

Thuốc ức chế poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) là thuốc uống được sử dụng đặc biệt ở bệnh nhân ung thư vú HER2 âm tính với đột biến *BRCA1* hoặc *BRCA2*.[54] Protein PARP có liên quan đến hoạt động sửa chữa DNA và hoạt động bất thường với đột biến BRCA. Hiện tại có hai chất ức chế PARP thường được dùng trong điều trị ung thư vú di căn. Một trong hai chất này cũng được chấp thuận là một phần của điều trị ung thư vú giai đoạn đầu có nguy cơ cao ở những bệnh nhân có đột biến BRCA.[55]

Kháng thể đơn dòng và **phức hợp kháng thể-thuốc (ADC)** được sử dụng trong ung thư vú HER2 dương tính để nhắm mục tiêu protein HER2. Hiện tại, một trong những loại thuốc kháng thể đã được chấp thuận để điều trị ung thư vú di căn thấp HER2.[56]

Các chất ức chế PIK3CA chặn đường truyền tín hiệu quan trọng trong ung thư vú. Hiện tại, chất ức chế PIK3CA duy nhất được phê duyệt là alpelisib được chỉ định cho bệnh nhân ung thư vú ER dương tính di căn có đột biến PIK3CA.

Để biết thêm thông tin về các liệu pháp nhắm mục tiêu, vui lòng truy cập: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies

3. Bệnh nhân bị ILC có thể làm gì để giảm nguy cơ tái phát?

ILC thường là một bệnh nhạy cảm với estrogen. Bệnh nhân ILC với ER dương tính nên tham khảo ý kiến đội ngũ chăm sóc trước khi dùng thuốc theo toa hoặc vi lượng đồng căn hoặc chất bổ sung có chứa hoặc tương tự nội tiết tố estrogen, bao gồm các liệu pháp thay thế nội tiết tố để giảm các triệu chứng mãn kinh, chất bổ sung hoặc các sản phẩm khác có chứa hoặc tương tự estrogen.[57] Các khuyến nghị chung về lối sống lành mạnh để phòng ngừa tái phát ung thư vú cũng áp dụng cho bệnh nhân ILC, bao gồm chế độ ăn uống lành mạnh, tránh tăng cân (estrogen được sản xuất trong chấ béo/mô mỡ), tập thể dục, không uống rượu và giảm căng thẳng. Đặc biệt, hoạt động tập thể dục đã được chứng minh là có tác động tích cực đến tình trạng sống sót lâu dài và tỷ lệ tử vong nhất định do ung thư vú.[58]

4. Có thể điều trị hiệu quả ILC chỉ bằng cách điều trị y tế bổ sung hoặc thay thế không?

Không. Các phương pháp điều trị y tế bổ sung và thay thế (CAM) cho bệnh ung thư vú bao gồm liệu pháp tâm trí-cơ thể như thiền định và phản hồi sinh học; thực hành dựa trên sinh học như vitamin, thảo mộc và thay đổi chế độ ăn uống; thực hành thao tác như xoa bóp và điều trị thần kinh cột sống; và các hệ thống chữa bệnh khác, bao gồm Ayurvedic, Đông y, Phương pháp thuận tự nhiên và Liệu pháp vi lượng đồng căn. Mặc dù một số liệu pháp CAM nói chung an toàn và có thể làm giảm bớt sự khó chịu khi điều trị ung thư, các liệu pháp CAM khác có thể gây hại, đặc biệt nếu không áp dụng phương pháp điều trị y tế tiêu chuẩn.[59] Một số nghiên cứu chỉ ra rằng những phụ nữ chỉ dựa vào CAM để điều trị ung thư vú có kết quả xấu hơn.[60, 61, 62, 63, 64]

Câu hỏi thường gặp về ung thư vú tiểu thùy di căn

1. Ung thư vú tiểu thùy di căn là gì?

Ung thư vú đã lan ra ngoài vú và các hạch bạch huyết cục bộ được coi là giai đoạn IV, hoặc ung thư vú di căn. Ung thư vú di căn có thể điều trị được nhưng không được xem là có thể chữa được. Với các liệu pháp nhắm mục tiêu và hóa trị, bệnh nhân ung thư vú tiểu thùy di căn thường có thể sống trong nhiều năm. Một số bệnh nhân ban đầu được chẩn đoán mắc bệnh ung thư đã ở giai đoạn IV (ILC di căn de novo), trong khi đối với những người khác, bệnh có thể tái phát nhiều năm sau đó tại các vị trí xa/các cơ quan khác (ILC di căn tái phát xa). Nếu bệnh lý khối u vú ban đầu là ILC, các khối u được phát hiện ở các vị trí xa vú thường cũng là ILC, tuy nhiên, di căn đôi khi có thể không đồng nhất (các khối u khác nhau có thể có đặc điểm khác nhau) hoặc có thể tái phát dưới dạng ILC với trạng thái thụ thể khác như HER2+ hoặc đặc điểm bộ ba âm tính.[65]

2. Ung thư vú tiểu thùy có thể tái phát hoặc lan rộng không?

Giống như ung thư vú ống dẫn hoặc ung thư vú NST, ung thư vú tiểu thùy có thể tái phát bất cứ lúc nào sau khi chẩn đoán ban đầu. Ung thư vú tiểu thùy cũng có thể được phát hiện/chẩn đoán đầu tiên là giai đoạn IV (được gọi là bệnh de novo) và xuất hiện đầu tiên ở các vị trí khác ngoài vú (ví dụ: xương, gan, phổi) ngay cả khi ung thư chưa được phát hiện ở vú. Nghiên cứu cho thấy ILC thường tái phát muộn hơn IDC, trong thời gian hơn 10 năm sau lần chẩn đoán ung thư ban đầu.[16]

3. ILC có thể di căn đến đâu?

Tương tự như IDC/NST, ILC có thể di căn đến hạch bạch huyết, xương, phổi, gan và não. Tuy nhiên, ILC cũng có thể lây lan đến các vị trí khác như đường tiêu hóa (dạ dày, ruột non và đại tràng), các cơ quan phụ khoa (buồng trứng, tử cung), phúc mạc (niêm mạc bụng) và trong những trường hợp hiếm gặp hơn là màng não mềm (niêm mạc não và tủy sống) [66] và các mô ổ mắt (mô xung quanh mắt).[67] Vị trí di căn ILC phổ biến nhất là xương. ILC ít gặp di căn phổi và gan hơn so với IDC/NST.[68, 69] Các bộ phận bất thường khác được liệt kê trên trang web của LBCA.

4. Các triệu chứng ILC di căn tiềm ẩn cần được báo cáo cho bác sĩ là gì?

Một số triệu chứng ung thư vú di căn tiềm ẩn cần được báo cáo có bao gồm đau xương, đau bụng, trướng và/hoặc đầy hơi, khó thở, chảy máu vùng chậu, đau đầu hoặc thay đổi thị lực hoặc hình dạng mắt. Bởi vì ILC có thể di căn đến các vị trí không phổ biến, điều quan trọng là bệnh nhân ung thư vú tiểu thùy và bác sĩ ung thư phải nhận thức được những điểm khác biệt này và thảo luận về tầm quan trọng của việc nhận biết và báo cáo các triệu chứng tiềm ẩn khác liên quan đến những vị trí di căn bất thường này.

5. Loại chẩn đoán hình ảnh nào được sử dụng để tìm ILC di căn?

Loại hình nghiên cứu hình ảnh và quét để xác định ILC di căn phụ thuộc vào vị trí di căn. Các lựa chọn chẩn đoán hình ảnh khả dụng hiện có tương tự như các lựa chọn chẩn đoán hình ảnh ung thư vú ống dẫn. Bao gồm chụp CT, quét xương, quét FDG PET, quét FES PET và MRI. Quét xương rà soát dấu hiệu cho thấy sự tái tạo xương, thường xảy ra tại các vị trí di căn xương. FDG-PET dựa trên sự hấp thu chuyển hóa glucose trong cơ thể và là một phương pháp nhạy để phát hiện, xác định giai đoạn và theo dõi hiệu quả của liệu pháp. Tuy nhiên, phương pháp này có thể ít nhạy hơn trong việc phát hiện tổn thương ILC so với tổn thương IDC/NST.[70] Chụp CT, quét PET và/hoặc MRI có thể dùng để xác định các tổn thương ở gan và có thể sử dụng MRI để hình dung về di căn ở các khu vực khác chẳng hạn như não.[71] F18 Fluroestradiol (FES), một tác nhân dược phẩm phóng xạ mới, nhắm vào thụ thể estrogen và có thể được dùng trong một số trường hợp để chụp ảnh ung thư vú ER+. Tác nhân hình ảnh này đã được FDA chấp thuận đặc biệt cho chẩn đoán hình ảnh ung thư vú tái phát hoặc di căn. Quét FES đang được chứng minh là hữu ích trong việc hình dung các khối u tiểu thùy tại một số bộ phận trên cơ thể và các ứng dụng quét FES khác đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng.[72] Để đảm bảo xét nghiệm FES chính xác, bệnh nhân có thể không dùng Fulvestrant hoặc tamoxifen tại thời điểm xét nghiệm. FES ít hiệu quả hơn trong việc phát hiện tổn thương ở gan.[73] Chụp MRI toàn thân hiện đang được kiểm nghiệm thông qua nghiên cứu vì phương pháp này có thể có giá trị trong việc giúp hình dung ILC khi phương pháp quét CT và FDG PET truyền thống không hữu dụng.[74]

6. Chăm sóc tiêu chuẩn hiện tại để điều trị ILC di căn là gì?

Hiện nay, ILC di căn được điều trị tương tự như các loại ung thư vú di căn khác dựa trên phân nhóm ung thư. Bệnh nhân ung thư vú di căn với thụ thể nội tiết dương tính nhận được điều trị tương tự bất kể là di căn IDC/NST hay ILC, trong đó thuốc chống estrogen, liệu pháp nhắm mục tiêu và hóa trị là điều trị chăm sóc tiêu chuẩn. Trong các nghiên cứu giới hạn, các chất ức chế CDK4/6 kết hợp một loại hóa trị liệu đã được chứng minh là hoạt động tốt trong ILC cũng như trong IDC/NST.[75, 76] Tương tự, bệnh nhân ung thư vú di căn HER2+ hoặc bộ ba âm tính được điều trị theo hướng dẫn điều trị bất kể bệnh nhân có ILC hay IDC/NST, sử dụng liệu pháp nhắm mục tiêu HER2 và/hoặc hóa trị. Vào năm 2020, American Society of Clinical Oncologists (ASCO) đã công bố các loại hình điều trị hiện có dành cho tất cả các loại ung thư vú di căn.[77] Tài nguyên trực tuyến này liên tục được cập nhật theo những thay đổi từ nghiên cứu về các lựa chọn điều trị.

7. Có nên cân nhắc phẫu thuật khối u nguyên phát trong bệnh di căn *de novo* hay không?

Phẫu thuật khối u nguyên phát trong bệnh di căn de novo hiện vẫn đang gây tranh cãi.[78] Một thử nghiệm ngẫu nhiên lớn tiến hành tại Hoa Kỳ đã xác định rằng nhìn chung quyết định loại bỏ khối u nguyên phát không có lợi ích kéo dài sự sống nhưng phương pháp này rất hữu ích trong việc kiểm soát cục bộ các biến chứng ung thư bao gồm lở da/nhiễm trùng/đau hoặc ngăn ngừa tái phát ở vú.[79] Một số nghiên cứu hồi cứu quốc tế khác chỉ ra rằng lợi ích kéo dài sự sống có thể được cải thiện tổng thể trên một số bệnh nhân xác định, chẳng hạn như di căn xương tối thiểu (năm di căn hoặc ít hơn trong một cơ quan).[80, 81] Phẫu thuật khối u nguyên phát trong bệnh di căn de novo là quyết định y tế tùy thuộc vào bản thân và hoàn cảnh của từng cá nhân và quyết định nên được đưa ra khi có sự thảo luận với nhóm lâm sàng.

8. Có khuyến nghị làm sinh thiết trong bệnh di căn không?

Sinh thiết thường được khuyến nghị để xác nhận chẩn đoán bệnh di căn xa trong điều kiện khả thi (nếu có thể tiếp cận vị trí di căn). Sinh thiết có thể xác định xem ung thư đã thay đổi thành một loại phụ khác hay chưa (tức là ung thư nguyên phát ER+ có thể trở thành di căn ER), một tình trạng có thể xảy ra trong khoảng 20% trường hợp do kháng điều trị và giúp xác định các lựa chọn điều trị trong tương lai.[65] Nội soi và/hoặc nội soi đại tràng có thể xác định di căn bụng hoặc đại tràng nếu các triệu chứng không thể giải thích bằng kết quả chẩn đoán hình ảnh và lấy mẫu dịch não tủy sống (CSF) hoặc "vòi cột sống" có thể giúp xác nhận chẩn đoán ILC di căn hoặc cụ thể là bệnh leptomeningeal.[66]

9. Xét nghiệm gen (soma) có hữu ích trong phát hiện ILC di căn không?

Xét nghiệm dấu ấn sinh học trong mô từ sinh thiết hoặc bằng sinh thiết lỏng (xét nghiệm máu) có thể được thực hiện để xác định đột biến gen trong khối u di căn khi chẩn đoán ban đầu hoặc khi tiến triển bệnh. Hầu hết các khối u ILC chứa đột biến CDH1 di truyền mà hiện tại chưa có phương pháp điều trị nhắm mục tiêu. Khoảng 40% khối u tiểu thùy chứa đột biến PI3 Kinase (PIK3CA), trong đó có một phương pháp điều trị nhắm mục tiêu đã được phê duyệt: alpelisib cho bệnh nhân di căn ER+. Khoảng 5% khối u tiểu thùy chứa đột biến gen HER2 (*ERBB2*), ảnh hưởng đến đường truyền tín hiệu HER2.[82] Neratinib (một loại thuốc được phê duyệt cho ung thư vú HER2+) hiện đang được nghiên cứu để điều trị ung thư vú ER+ di căn, bao gồm cả bệnh nhân ILC, với đột biến *ERBB2* trong các thử nghiệm lâm sàng đang tiến hành.[83, 84] Xét nghiệm dấu ấn sinh học cũng có thể hữu ích trong việc xác định kháng estrogen như phát hiện đột biến *ESR1* (ER mã hóa gen)[85] và các đột biến khác như *RB1* có thể kháng các chất ức chế CDK4/6.[86] Trong các nghiên cứu khác, di căn ILC cho thấy mức độ đột biến khối u (TMB) cao hơn so với IDC/NST. Điều này được cho là có thể thúc đẩy phát triển các lựa chọn điều trị tiếp theo bằng cách sử dụng Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Bệnh nhân bị di căn và có mức độ đột biến khối u cao hiện đang là ứng cử viên để điều trị bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch pembrolizumab.

10. Có những xét nghiệm nào khác được xem xét trong tình trạng di căn ILC?

Các dấu hiệu khối u trong máu như CA15-3 hoặc CA27.29 đôi khi được sử dụng để theo dõi tiến triển bệnh di căn hoặc khả năng đáp ứng điều trị.

11. Có thử nghiệm lâm sàng đối với ILC di căn không?

Có nhiều thử nghiệm lâm sàng khả dụng cho bệnh nhân ung thư vú di căn và ung thư vú di căn ER+. Một số thử nghiệm này có thể gồm đoàn hệ bệnh nhân ung thủ tiểu thùy hoặc tập hợp con của bệnh nhân ILC trong hoạt động phân tích cuối cùng. Chỉ có một vài thử nghiệm nhắm mục tiêu *cụ thể* vào ILC di căn.[87] Một số thử nghiệm chẩn đoán hình ảnh đang diễn ra gồm bệnh nhân ung thư vú tiểu thùy di căn và các thử nghiệm châu Âu đặc biệt nghiên cứu về hiệu quả điều trị ILC. Xem trang web LBCA để biết thêm về Thử nghiệm lâm sàng ILC hiện tại. Một trong những thách thức chính của hoạt động đánh giá hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng với bệnh nhân di căn tiểu thùy là tiêu chuẩn **RECIST** (tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng trong khối u rắn) theo yêu cầu của hầu hết các thử nghiệm.[88] Do mô hình khuếch tán của ILC, ung thư có thể không tạo thành khối u có thể đo lường và theo dõi được, điều này khiến những bệnh nhân ung thư này không đủ điều kiện tham gia nhiều thử nghiệm. Trong một đánh giá gần đây, bệnh nhân ung thư biểu mô tiểu thùy xâm lấn di căn đã được chứng minh là ít có đại diện đáng kể trong các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú.[89] Thách thức quan trọng thứ hai trong việc tiến hành thử nghiệm lâm sàng bao gồm đoàn hệ ILC di căn là tỷ lệ bệnh nhân mắc ILC thấp hơn so với IDC, do đó điều quan trọng là cần phải có sự hợp tác giữa các tổ chức và các thử nghiệm đa trung tâm bao gồm đoàn hệ tiểu thùy để tăng số lượng bệnh nhân tiểu thùy trong các thử nghiệm. Việc ghi danh thử nghiệm lâm sàng có thể giúp thúc đẩy nghiên cứu và đã được chứng minh là dẫn đến tỷ lệ sống sót tổng thể lâu hơn.[89]

Câu hỏi thường gặp/Tài nguyên bổ sung

1. Tôi có thể tìm hiểu về các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu để biết thêm về ILC bằng cách nào?
Có rất nhiều công cụ và liên kết trực tuyến để tìm kiếm về nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng như Clinical Trials.gov, breastcancertrials.org* hoặc công cụ thử nghiệm di căn*. Hầu hết các thử nghiệm lâm sàng không chuyên biệt về ILC nhưng có thể bao gồm hoặc có một nhóm bệnh nhân ung thư vú tiểu thùy. Một vài thử nghiệm chuyên biệt về ILC được nêu trên trang web của LBCA.

2. Tôi có thể gặp mặt chuyên gia lâm sàng về ung thư vú tiểu thùy nào không?
Mặc dù có một số bác sĩ ung thư thử nghiệm và nghiên cứu về ILC, tuy nhiên họ không cho mình là chuyên gia và hiện tại không có chuyên khoa lâm sàng tiểu thùy. LBCA cũng không khuyến nghị nhà cung cấp dịch vụ y tế hoặc cơ sở điều trị nào cụ thể nào bất kể họ thuộc chuyên môn gì. LBCA gợi ý rằng nếu chưa được chăm sóc tại một trong những Trung tâm ung thư được chỉ định của National Cancer Institute (NCI) trên toàn quốc, bệnh nhân có thể tìm kiếm sự chăm sóc tại đây hoặc xem xét ý kiến tham vấn thứ hai tại trung tâm tương tự nếu có thể. Các Trung tâm ung thư này điều trị số lượng bệnh nhân lớn hơn, thăm khám cho nhiều bệnh nhân ung thư vú tiểu thùy hơn và đóng vai trò là trung tâm nghiên cứu và điều trị ung thư tiên tiến.

3. Tôi nên xem xét ý kiến thứ hai khi nào?
Quý vị luôn có thể tham khảo ý kiến thứ hai và ý kiến thứ hai này có thể cung cấp một số thông tin trấn an hoặc làm rõ thông tin chẩn đoán và điều trị. Quyết định có tham khảo ý kiến thứ hai hay không và vào lúc nào thuộc về quyết định riêng của cá nhân. Có thể tham khảo ý kiến thứ hai để được tư vấn điều trị, giải thích kết quả X quang và xem xét bệnh lý. Với những tiến bộ gần đây trong y học từ xa, có thể tham khảo ý kiến thứ hai qua hình thức trực tuyến. National Cancer Institute cung cấp một số hướng dẫn hữu ích về thời điểm quý vị có thể cân nhắc tìm kiếm ý kiến thứ hai.

4. Tôi có thể tìm hiểu thêm ở đâu?

Để biết thêm thông tin và tài nguyên, vui lòng truy cập trang web LBCA: lobularbreastcancer.org. Thông qua trang web và phương tiện truyền thông xã hội, chúng tôi cung cấp nền tảng để trình bày và thảo luận về nghiên cứu và những phát hiện hiện tại về ILC, hội thảo trên web, video và blog về các chủ đề và đào tạo vận động chính sách của ILC và cộng đồng trực tuyến cho các cá nhân đã được chẩn đoán hoặc đang sống chung với ILC. Chúng tôi cũng duy trì thư viện lưu trữ các nghiên cứu về ung thư vú tiểu thùy hiện tại, xác định ghi danh các cá nhân mắc ILC thử nghiệm lâm sàng và cung cấp cơ hội và công cụ vận động bệnh nhân ILC mà bệnh nhân và người chăm sóc có thể học cách trở thành người ủng hộ để thúc đẩy nghiên cứu, nâng cao nhận thức và phổ biến kiến thức cho người khác về ILC. LBCA cung cấp bộ công cụ vận động phục vụ cho mục đích này. LBCA cũng điều hành một trang Facebook và xuất bản một bản tin hàng tháng mà quý vị có thể đăng ký.
***Xin lưu ý: Các câu hỏi thường gặp này chỉ dành cho mục đích cung cấp thông tin và phổ cập kiến thức. Thông tin có trong các trang hoặc** liên kết này tuyệt đối không thay thế lời khuyên y tế chuyên nghiệp.*

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.