Foire aux questions sur le carcinome lobulaire infiltrant

Publié en 2018 ; mis à jour le 26/01/2023.

Cette Foire aux questions (FAQ) a pour seul but d'informer et d'éduquer les patientes et les aidants à propos du cancer lobulaire du sein. Sachez que les réponses apportées dans ce document reflètent le point de vue prévalant aux États-Unis. Ces informations n'ont pas vocation à se substituer aux conseils et auxinformations communiquées aux patientes par leurs professionnels de santé. Davantage de recherches et d'essais cliniques sont nécessaires pour améliorer les résultats des traitements systémiques, comme le traitement endocrinien, la chimiothérapie, les immunothérapies, l'imagerie et les traitements ciblés, ainsi que pour les futures thérapies ciblées ou immunothérapies potentielles susceptibles d'améliorer les résultats à long terme pour les patientes atteintes d'un CLI. Pour en savoir plus sur les priorités de la recherche sur le CLI de la Lobular Breast Cancer Alliance (LBCA) en cliquant sur ce lien.

FAQ SUR LES GÉNÉRALITÉS DU CANCER LOBULAIRE DU SEIN

1. Qu'est-ce que le carcinome lobulaire infiltrant (ou invasif) et en quoi est-il unique?

Le CLI est le deuxième sous-type histologique de cancer du sein après le cancer canalaire infiltrant (CCI), également appelé carcinome canalaire infiltrant sans autre indication (CCI/SAI). Le CLI est généralement un cancer prolifératif indolent de bas grade, ce qui signifie que les cellules cancéreuses ressemblent davantage à des cellules normales et que le cancer a tendance à se développer et à se propager lentement. Comme la plupart des cancers du sein, le CLI est généralement positif aux récepteurs des œstrogènes (ER), aux récepteurs de la progestérone (PR) et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Le CLI peut parfois être triple négatif (sans expression d'ER, PR et Her2) ou HER2+, mais c'est rare. Il est évident que le comportement clinique et les caractéristiques moléculaires du CLI sont différents de ceux du CCI.[1, 2, 3] L'une des caractéristiques primordiales du CLI est la perte de la capacité des cellules cancéreuses à « adhérer les unes aux autres », ce que l'on appelle l'« adhésion cellulaire ». L'absence d'adhésion cellulaire signifie que contrairement à d'autres types de tumeurs du cancer du sein comme le CCI/SAI, le CLI ne forme pas de masse. Au contraire, les tumeurs peuvent se développer de manière « diffuse et infiltrante » ou, plus simplement, sous forme de lignes de cellules distinctes. Dans le CLI, l'incapacité des cellules à adhérer les unes aux autres est due à la perte d'une protéine fonctionnelle appelée la Cadhérine E.[4, 5] La perte de Cadhérine E est souvent due à une mutation inactivante du gène *CDH1.* Le mode de développement des tumeurs du CLI peut les rendre plus difficiles à palper à l'examen, à capturer par l'imagerie et à diagnostiquer.[1, 3, 6] Les tumeurs peuvent ainsi être plus volumineuses et/ou à un stade plus avancé au moment du diagnostic. Il existe par ailleurs d'autres caractéristiques moléculaires qui sont plus fréquentes ou moins fréquentes dans le CLI par comparaison au CCI. [7, 8]

2. Le CLI est-il un cancer courant?

Le CLI est le deuxième type histologique de cancer du sein le plus couramment diagnostiqué, représentant environ 10 à 15 % de tous les cancers du sein. [9] On estime que 43 000 nouveaux cas de CLI sont diagnostiqués chaque année.[10] Le CLI touche davantage de femmes que les cancers du rein, du cerveau, du pancréas, du foie ou des ovaires.[11] L'incidence de tous les types de cancer du sein confondus augmente de 0,5 % par an depuis 2004.[12]

3. Quels sont les différents sous-types de CLI ?
Le CLI classique est le sous-type de cancer lobulaire du sein le plus courant, mais il existe d'autres sous-types de CLI, comme le CLI pléomorphe (moins de 5 % des CLI)[13], qui présente souvent un indice de prolifération accru (Ki67) et un grade plus élevé, ce qui signifie que le cancer se développe plus rapidement et plus agressivement que le CLI classique. Le CLI pléomorphe présente également une moindre positivité des récepteurs hormonaux et une surexpression (positivité) supérieure de HER2 que le CLI classique. Parmi les autres sous-types de CLI, moins courants, citons les sous-types tubulo-lobulaire, solide et alvéolaire, qui présentent tous des caractéristiques cellulaires et microscopiques différentes.[2]

4. En quoi le CLI diffère-t-il du CCI/SAI (carcinome canalaire infiltrant), plus courant?
Le CCI/SAI est le type de cancer du sein le plus courant. Les cellules cancéreuses du CCI/SAI ont un aspect, une activité tumorale et une biologie/un comportement différents du CLI. Contrairement au CLI, la plupart des tumeurs du CCI/SAI expriment la Cadhérine E et ont tendance à former une masse dans le sein. Chez certaines patientes atteintes d'un CLI métastatique, la probabilité que les métastases se dirigent vers des organes moins courants que les sites dans lesquels le CCI/SAI se métastase, comme le tractus gastro-intestinal, est plus élevée.[14] Les patientes atteintes d'un CLI sont généralement plus âgées, ont tendance à avoir des tumeurs plus volumineuses au moment du diagnostic, à se présenter à un stade plus avancé de la maladie et à avoir un nombre plus élevé de ganglions positifs. Ces caractéristiques singulières du CLI présentent des difficultés dans le diagnostic initial, l'imagerie pour la stadification et le recrutement dans les essais cliniques.

5. En quoi le CLI diffère-t-il du CCI/SAI en termes de survie à long terme?
Bien que les tumeurs du CLI primaire puissent être de grade et de prolifération inférieurs aux tumeurs du CCI/SAI, elles peuvent néanmoins récidiver après le traitement initial. De récentes études suggèrent une propension plus élevée à la récidive tardive après cinq ans chez les patientes atteintes d'un CLI par comparaison aux patientes atteintes d'un CCI/SAI. Certaines études montrent que certains patientes atteintes d'un CLI peuvent avoir un taux de survie légèrement inférieur à celui des patientes atteintes d'un CCI/SAI, mais il n'y a pas encore d'études qui indiquent spécifiquement quelles sous-populations de patientes atteintes d'un CLI sont concernées.[15, 16]

6. Quelles sont les caractéristiques physiques du CLI?
Les symptômes du CLI primaire dans le sein varient, de l'absence de symptômes à des changements dans l'apparence du tissu mammaire. Lors de l'auto-palpation, le CLI peut parfois apparaître comme une masse ou une fermeté. Les patientes sont encouragées à effectuer régulièrement des auto-palpations afin de détecter/remarquer les changements ou les différences. Toute fermeté ou masse ressentie pour la première fois doit faire l'objet d'une évaluation plus approfondie. Le cancer du sein, y compris le CLI, peut parfois provoquer un plissement ou un tiraillement de la peau, un aplatissement ou une inversion du mamelon, un durcissement inexpliqué de la peau, ou l'apparition d'une fossette ou d'une bosse dans le sein. Un sein peut sembler plus gros ou avoir une forme différente de l'autre. Occasionnellement, une patiente peut présenter un rétrécissement du sein, lorsque la tumeur exerce une traction sur le tissu qui l'entoure. Les douleurs mammaires sont un symptôme moins fréquent. Le CLI peut ne pas être détecté lors des auto-palpations, même lorsque la tumeur est volumineuse.[3, 17] L'hypertrophie des ganglions lymphatiques peut être ressentie ou non au niveau de l'aisselle (zone du dessous de bras). Si vous remarquez quelque chose de suspect, signalez-le immédiatement à votre médecin.

7. Existe-t-il des facteurs de risque génétiques héréditaires pour le CLI?
Alors que les mutations de certains gènes peuvent augmenter le risque de développer un cancer du sein, des mutations héréditaires spécifiques du gène *CDH1* peuvent conférer un risque à vie de CLI et de cancer gastrique diffus héréditaire (CGDH). La plupart des patientes atteintes d'un CLI ne présentent pas cette mutation, laquelle est rare.[18] Le plus souvent, les patientes peuvent être orientées vers un test génétique au moment du diagnostic en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein,[19, 20] si les patientes sont âgées de moins de 50 ans lors du diagnostic, et selon les antécédents familiaux et l'origine ethnique.[21] Les patientes atteintes d'un cancer lobulaire du sein dans les deux seins et âgées de moins de 50 ans, ou dans un seul sein, qui ont des antécédents familiaux de cancer lobulaire du sein et qui ont été diagnostiquées avant l'âge de 45 ans, peuvent bénéficier d'un test pour détecter la mutation *CDH1* spécifiquement.[22] La présence des mutations dans d'autres gènes, notamment *BRCA1, BRCA2, CHEK2* et *PALB2*, augmente également le risque de cancer du sein.[23]

8. Qu'est-ce que l'hyperplasie lobulaire atypique (HLA) et le carcinome lobulaire in situ (CLIS)?
L'hyperplasie lobulaire atypique et le CLIS ne sont pas considérés comme des cancers, mais ces deux lésions sont composées de cellules anormales qui présentent les mêmes caractéristiques que les cellules cancéreuses observées dans le CLI. L'hyperplasie est une prolifération de cellules. L'hyperplasie « atypique » signifie que les cellules ont un aspect anormal. Dans ces deux lésions, les cellules anormales se développent à l'intérieur des lobules (glandes lactifères) ou des canaux du sein, mais n'ont pas encore commencé à se développer à travers/à l'extérieur de la paroi des lobules/canaux. Le diagnostic de ces lésions dans le sein est associé à un risque accru de développer un cancer du sein dans l'un ou l'autre des seins. Nous considérons également ces lésions comme des « précurseurs non obligatoires du cancer du sein infiltrant », ce qui signifie que les patientes atteintes d'une HLA ou d'un CLIS peuvent ne jamais développer de cancer. Ces résultats pathologiques sont donc considérés comme des marqueurs d'un risque accru de cancer du sein.[24]

9. Quels sont les différents sous-types et variants du CLIS?
Le CLIS indique que la patiente présente un risque accru de développer un cancer du sein dans l'un ou l'autre sein (pas nécessairement un CLI). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) distingue désormais trois variants du CLIS : classique (CLISC), floride (CLISF) et pléomorphe (CLISP). Ces variants non invasifs partagent certaines caractéristiques moléculaires communes avec les variants invasifs du même nom, ce qui suggère une origine cellulaire similaire. Dans de nombreux établissements, les patientes présentant un CLIS classique ne sont pas orientées vers une excision (c.-à-d., une intervention chirurgicale) en raison du faible taux de progression (c.-à-d., faible nombre de cas où le CLIS devient infiltrant). Les variants pléomorphes et florides du CLIS sont considérés comme des lésions plus avancées sur le plan génétique et biologique que le variant CLIS classique. Le CLISC, le CLISF et le CLISP diagnostiqués par biopsie sont parfois traités par excision chirurgicale. Après l'intervention chirurgicale, le diagnostic final peut évoluer vers un cancer infiltrant dans jusqu'à 40 % de ces échantillons.[25]

QUESTIONS RELATIVES À LA PATHOLOGIE DU CANCER LOBULAIRE DU SEIN

1. Que signifie le sous-type histologique?
L'histologie fait référence à ce que l'on observe en examinant les cellules au microscope. Les sous-types histologiques sont des groupes plus petits dans lesquels un cancer, comme le CLI, peut être divisé d'après certaines caractéristiques observées au microscope.

2. Quels sont les récepteurs importants dans le cancer du sein?
Les récepteurs sont des protéines qui se trouvent à la surface ou à l'intérieur d'une cellule. Ces récepteurs se lient à des protéines très spécifiques (ligands). Les récepteurs des œstrogènes (ER) et de la progestérone (PR) ou le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) sont des exemples de récepteurs qui jouent un rôle important dans le cancer du sein. Lorsque les ligands se lient aux récepteurs, des activités cellulaires spécifiques se produisent, par exemple la stimulation de la croissance ou de la migration des cellules. Lorsque les cellules sont « positives » à un récepteur, cela signifie que les cellules cancéreuses expriment fortement ce récepteur. C'est particulièrement important dans le cas du cancer du sein, car dans un cancer HER2+ ou ER+ (« positif »), les cellules cancéreuses répondront très probablement (seront tuées) à une thérapie ciblée contre le récepteur HER2 ou ER, respectivement. Dans un cancer « négatif », elles n'y répondront pas. Si un cancer est négatif aux récepteurs hormonaux (ER et PR) et au récepteur HER2, il s'agit d'un cancer du sein triple négatif (CSTN). La positivité au récepteur des androgènes (RA)[26, 27] et la faible positivité à HER2[28] sont devenues des domaines d'étude pour le traitement ciblé des cancers du sein.

3. Qu'est-ce qu'un test d'immunohistochimie (IHC)?
Un test IHC (ImmunoHistoChimie) est un processus de coloration spécial effectué sur le tissu du cancer du sein prélevé lors d'une biopsie ou d'une intervention chirurgicale. Le test IHC est réalisé par les services de pathologie lors du diagnostic du cancer du sein et permet de déterminer si les cellules cancéreuses expriment les œstrogènes (ER), la progestérone (PR) et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il permet également de préciser si un cancer du sein est canalaire ou lobulaire, grâce à l'expression ou à l'absence de la protéine Cadhérine E. Enfin, il peut aider à déterminer la rapidité de la croissance d'une tumeur, en utilisant des marqueurs tels que la protéine Ki67 ou MIB1.

4. Que signifie Ki-67?
Ki-67 est une protéine qui augmente lorsque les cellules se préparent à croître (se diviser). Un processus de coloration permet de mesurer le pourcentage de cellules tumorales positives à la protéine Ki-67. Plus les cellules positives sont nombreuses, plus elles se divisent et forment de nouvelles cellules rapidement, ce qui permet d'évaluer le taux de croissance du cancer. Le taux de Ki-67 n'est pas mesuré systématiquement mais, dans certains cas, il peut orienter les décisions de traitement de votre équipe de soins.

5. Avoir des seins denses est-il une cause de CLI?
La densité mammaire reflète la quantité de tissu fibro-glandulaire par rapport à la quantité de tissu adipeux dans le sein. Les femmes qui ont un tissu mammaire dense ont deux fois plus de risques de développer un cancer du sein, quel qu'il soit. Il n'existe pas de données permettant de savoir si la densité augmente le risque de certains types de cancer du sein, comme le cancer lobulaire. Un rapport de mammographie classe la densité du tissu de BI-RADS 1 à 4, où 4 est « extrêmement dense ». Les femmes ayant des seins modérément (catégorie 3) à extrêmement (catégorie 4) denses peuvent se voir proposer des méthodes de dépistage supplémentaires, car le CLI est difficile à détecter dans les seins denses.[29]

6. Existe-t-il un lien entre le traitement hormonal substitutif (THS) et le développement d'un CLIS/CLI?
L'utilisation d'un traitement hormonal de substitution post-ménopausique à base de progestérone et d'œstrogènes a été associée à un risque accru de carcinome mammaire. Bien qu'il n'y ait pas eu d'études de grande envergure pour déterminer si l'utilisation d'un THS augmente le risque de carcinome lobulaire du sein, une étude comparant les personnes n'utilisant pas de THS à celles utilisant une hormonothérapie substitutive combinant œstrogènes et progestérones a révélé que les personnes utilisant un THS depuis au moins six mois présentaient un risque accru de carcinome lobulaire du sein.[30]

FAQ SUR l'IMAGERIE DU CANCER LOBULAIRE DU SEIN

1. Quelle est la différence entre une mammographie de dépistage classique et une mammographie de diagnostic?
Les mammographies de dépistage sont effectuées chez les femmes qui ne présentent aucun signe ou symptôme de cancer du sein et qui n'ont pas reçu de diagnostic de cancer du sein au cours des trois dernières années. Le dépistage du cancer du sein dans la population générale vise à détecter les cancers du sein non soupçonnés à un stade précoce. Les mammographies de diagnostic sont généralement pratiquées chez les femmes qui ont des antécédents récents de cancer du sein, qui présentent des symptômes ou des résultats anormaux à l'examen physique, ou qui sont considérées comme présentant un risque plus élevé de cancer du sein, à des fins de suivi lorsque des anomalies sont identifiées sur des mammographies de dépistage.

2. Pourquoi le CLI est-il plus difficile à voir sur les mammographies?
Le CLI se développe généralement selon un schéma linéaire dans le sein sans déformer les structures environnantes ni former de masse ou de boule discrète. C'est pourquoi le CLI peut être plus difficile à détecter que le CCI/SAI à la mammographie et à l'échographie. La densité du tissu mammaire diminue encore la sensibilité des mammographies, jusqu'à 11 % dans certaines études du CLI.[3, 31]

3. Existe-t-il des outils d'imagerie autres que la mammographie?
L'**échographie** peut être utilisée pour l'imagerie complémentaire chez les femmes ayant des seins denses ou présentant un risque accru de cancer du sein. Chez les femmes présentant des mammographies normales, l'échographie permet de détecter 3,5 cancers supplémentaires pour 1 000 femmes dépistées.

L'**imagerie par résonance magnétique** (**IRM**) est recommandée chez les femmes présentant un risque de cancer du sein supérieur à 20 % au cours de leur vie, comme celles qui présentent des mutations génétiques *BRCA1* et *BRCA2*, des antécédents familiaux importants de cancer du sein, des antécédents personnels de cancer du sein à un jeune âge, ainsi qu'aux survivantes du cancer du sein qui ont des seins denses. Parmi toutes les modalités d'imagerie, c'est celle qui présente la plus grande sensibilité pour la détection du cancer du sein.[32] L'IRM peut également être utile pour la stadification préopératoire de certains cancers du sein. Au cours d'une étude récente utilisant l'IRM avant l'intervention chirurgicale pour le cancer lobulaire du sein, 21,5 % des patientes atteintes d'un cancer lobulaire ont vu leur plan chirurgical changer, passant d'une chirurgie conservatrice du sein à une autre opération, compte tenu des résultats de l'IRM préopératoire. La corrélation pathologique chirurgicale finale était meilleure avec l'IRM qu'avec l'échographie ou la mammographie. L'IRM peut identifier des zones multifocales de la tumeur qui ne sont pas visibles sur la mammographie, et cette information peut être utile pour choisir l'étendue de l'intervention chirurgicale.[33, 34]

La **mammographie spectrale avec rehaussement de contraste (CESM)** est une mammographie spéciale qui utilise un produit de contraste pour aider à localiser la taille et l'étendue des tumeurs du sein. Plusieurs petites études ont montré qu'elle est supérieure aux mammographies 2D et à l'IRM en termes de sensibilité et de résultats faussement positifs et qu'elle peut être particulièrement utile pour le dépistage chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein et des seins denses, ou chez les femmes présentant un risque intermédiaire de cancer du sein.[35, 36] Des études visant à reproduire et à valider ces résultats sont en cours. Par conséquent, la CESM n'est pas largement disponible et ne fait pas partie de la norme de soins.

L'**imagerie moléculaire du sein (IMS)** est une autre technique qui utilise des traceurs radioactifs pour mettre en évidence les tissus anormaux qui sont absorbés par le traceur. Son taux de détection est presque comparable à celui de l'IRM et elle est particulièrement utile chez les patientes dont le tissu mammaire est dense.[37] Cependant, il faut compter 10 minutes pour obtenir les images de chaque sein et le radiotraceur expose l'ensemble du corps à des rayonnements, contrairement à d'autres modalités d'imagerie mammaire. L'IMS peut être particulièrement utile chez les femmes ayant des seins denses et peut être utile lorsque l'IRM n'est pas disponible/possible, mais à l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus clinique sur les indications d'utilisation et cette modalité d'imagerie ne fait pas partie de la norme de soins.[38] Peu de centres utilisent l'imagerie moléculaire du sain (IMS) lorsque l'IRM est disponible.

4. Quelle modalité d'imagerie est recommandée à l'issue du traitement du cancer aux stades précoces (1-3) du CLI?
À l'issue du traitement, il est généralement recommandé d'effectuer une mammographie annuelle, car il a été démontré que, dans cette population, elle améliore de manière significative la survie au cancer du sein.[39] Dans les cas où la mammographie n'a pas permis de détecter le CLI, des examens d'imagerie complémentaires comme l'échographie et l'IRM peuvent être recommandés. Comme chaque situation est différente, la décision finale sera prise par la patiente en concertation avec son équipe soignante.

FAQ SUR LE TRAITEMENT DU CANCER LOBULAIRE DU SEIN

1. Quelle est la norme de soins actuelle pour le cancer lobulaire du sein primaire (cancer du sein)?
Le plan de traitement d'une personne atteinte de CLI dépend de nombreux facteurs, notamment la taille et le grade du cancer, les facteurs génétiques, la présence de ganglions lymphatiques, l'état de santé général de la patiente et ses préférences personnelles. À l'heure actuelle, il n'existe pas de directives sur le traitement spécifique du CLI. La norme de soins pour le traitement précoce du CLI à récepteurs hormonaux positifs est la même que pour le traitement du CCI/SAI à récepteurs hormonaux positifs. Le traitement recommandé comprendra probablement une intervention chirurgicale (tumorectomie ou mastectomie), une radiothérapie et des traitements systémiques comme la chimiothérapie ou l'hormonothérapie.

- **Chirurgie**

La planification de l'intervention chirurgicale tient compte de la meilleure façon d'éliminer le cancer dans son intégralité (c.-à-d., obtenir des « marges nettes » autour du tissu qui a été retiré). Si la tumeur est trop volumineuse pour être retirée sans laisser des marges nettes suffisantes ou suffisamment de tissu mammaire normal, une mastectomie peut être recommandée.3 La tumorectomie oncoplastique, une technique spéciale qui éliminer davantage de tissu, a également été étudiée en tant qu'option pour dégager les marges plus efficacement dans les cas du CLI.[40] Le traitement conservateur initial du sein peut nécessiter une intervention chirurgicale supplémentaire si les marges sont positives, afin d'éliminer davantage de tissu cancéreux. C'est particulièrement vrai pour le cancer lobulaire, qui s'accompagne plus souvent d'une maladie diffuse et de lésions multifocales (plusieurs zones de cancer dans le sein) qui peuvent être difficiles à détecter par l'imagerie préopératoire et pendant l'intervention chirurgicale.[41] Les données à long terme suggèrent que le choix de la chirurgie (tumorectomie ou mastectomie) n'a pas d'incidence sur la survie à long terme.[42, 43]

Un traitement néoadjuvant (traitement médical systémique préalable à l'intervention chirurgicale) suivi d'une tumorectomie peut être une *alternative pour réduire la taille de la tumeur afin de faciliter l'ablation chirurgicale et d'évaluer la réponse de la tumeur au traitement avant l'ablation afin de guider le traitement post-chirurgical.

Les options chirurgicales post-mastectomie incluent la fermeture esthétique à plat (c.-à-d., sans reconstruction), les implants mammaires ou les chirurgies à lambeaux qui utilisent la graisse ou les muscles de la patiente pour créer de nouveaux seins. Les patientes sont généralement orientées vers la chirurgie plastique pour discuter des options post-mastectomie.

- **Radiothérapie**

La radiothérapie utilise des faisceaux à haute énergie pour détruire le matériel génétique des cellules cancéreuses. Le plan de traitement d'une patiente peut inclure une radiothérapie selon qu'elle a subi une tumorectomie ou une mastectomie, en fonction de l'emplacement de la tumeur et d'autres facteurs.

La radiothérapie externe concentre le rayonnement sur une zone spécifique du corps, comme le sein, la région sus-claviculaire (paroi thoracique) et l'aisselle (région des dessous de bras), après l'ablation ou l'identification des ganglions lymphatiques positifs. Cela permet de détruire les zones cancéreuses microscopiques résiduelles et de prévenir les récidives locales.

L'irradiation partielle du sein (IPS)[44] et l'irradiation peropératoire[45] ont été étudiées comme alternatives à la radiothérapie externe, mais il n'a pas été prouvé de manière concluante qu'elles étaient aussi efficaces pour une utilisation courante dans le CLI.

- **Traitements médicaux**

La principale raison pour laquelle un traitement médical, ou thérapie systémique, est prescrit après l'ablation de la tumeur est la prévention de la récidive du cancer, à la fois dans le sein et dans d'autres parties du corps. Il existe de nombreuses catégories de traitements médicaux, notamment la thérapie endocrinienne, la chimiothérapie, l'immunothérapie et d'autres thérapies ciblées.

- **Thérapies endocriniennes (anti-hormonales)**

Étant donné que de nombreux cancers lobulaires sont positifs aux récepteurs hormonaux (ER), les thérapies endocriniennes sont un pilier du traitement de ce type de cancer. Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) sont souvent prescrits aux femmes ménopausées et le tamoxifène aux femmes pré-ménopausées. Certaines femmes préménopausées recevront du tamoxifène ou une IA en même temps qu'une suppression ovarienne, en particulier les patientes présentant un risque élevé de récidive du cancer. Un vaste essai rétrospectif comparant le létrozole au tamoxifène a montré que le létrozole est supérieur pour les patientes présentant un diagnostic de carcinome lobulaire par comparaison à un carcinome canalaire, toutefois cela nécessite davantage de validation.[46] Un essai clinique en cours étudie si une thérapie endocrinienne spécifique pourrait être supérieure chez les femmes ménopausées atteintes d'un CLI.

La durée standard du traitement endocrinien est de cinq ans, toutefois la détermination de la durée optimale du traitement endocrinien est un domaine de recherche actif ; l'Indice du cancer du sein ainsi que d'autres facteurs (taille de la tumeur, grade et atteinte des ganglions lymphatiques) peuvent guider les décisions de prolonger le traitement endocrinien au-delà de cinq ans.[47, 48]

- **Chimiothérapie**

Les décisions en matière de chimiothérapie sont déterminées par de nombreux facteurs, notamment les caractéristiques cliniques et pathologiques comme la taille de la tumeur, les ganglions lymphatiques positifs ou négatifs, le grade de la tumeur, les marqueurs tumoraux et les tests pronostiques moléculaire tels que Mammaprint ou Oncotype DX. Les tests pronostiques peuvent aider à déterminer si un cancer donné bénéficiera d'une chimiothérapie, mais l'utilité de ces tests pour le CLI en particulier n'est apparue que récemment.[49] Une étude a fait état d'une réponse pathologique complète plus faible dans le CLI par comparaison au CCI lorsque la chimiothérapie est administrée aux patientes préalablement au traitement chirurgical (chimiothérapie néoadjuvante).[50] Des études rétrospectives ont montré des différences de réponse aux thérapies systémiques entre le CLI et le CCI.[51] Comme pour les patientes atteintes d'un CCI, les patientes atteintes d'un CLI présentant des facteurs de risque élevés spécifiques, tels que le sous-type triple négatif ou les tumeurs de haut grade, ont tendance à mieux répondre à la chimiothérapie.[52]

2. Que sont les thérapies ciblées?

La thérapie endocrinienne est la thérapie ciblée la plus couramment utilisée. D'autres thérapies ciblées peuvent être utilisées en même temps que le traitement endocrinien et d'autres sont utilisées lorsque le traitement endocrinien n'est pas adapté. Certaines thérapies ciblées ne sont utilisées que pour le cancer du sein de stade IV ou métastatique, tandis que d'autres peuvent être utilisées dans le cas d'un cancer à un stade plus précoce.

Les inhibiteurs **des kinases dépendantes des cyclines 4/6 (CDK4/6)** sont des thérapies ciblées administrées par voie orale qui bloquent une protéine appelée kinase cycline-dépendante, ce qui empêche les cellules tumorales de se diviser et de produire de nouvelles copies d'elles-mêmes. Ces inhibiteurs peuvent être utilisés en association avec une thérapie endocrinienne pour traiter le cancer du sein ER positif/HER2 négatif avancé ou métastatique. Il n'existe qu'un seul inhibiteur de CDK4/6 dont l'utilisation est approuvée dans certains cas spécifiques de cancer du sein de stade précoce. Ce traitement peut être conseillé à certaines patientes présentant un profil de risque élevé.[53]

Les **immunothérapies** (y compris les inhibiteurs de points de contrôle et d'autres types de thérapies immunitaires) sont des médicaments qui affectent la capacité des cellules cancéreuses à se soustraire au système immunitaire. Un médicament couramment utilisé a été approuvé pour le traitement du cancer du sein triple négatif de stade précoce et métastatique. Des recherches actives sont menées pour déterminer si l'immunothérapie peut être utilisée dans les cas de cancer du sein ER positif et HER2 positif.

Les **inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP)** sont des médicaments oraux utilisés spécifiquement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 négatif avec mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2.*[54] Les protéines PARP sont impliquées dans la réparation de l'ADN et fonctionnent anormalement en cas de mutations BRCA. Actuellement, deux inhibiteurs de la PARP sont couramment utilisés dans le traitement du cancer du sein métastatique. L'un d'entre eux est également approuvé dans le traitement du cancer du sein à haut risque de stade précoce chez les patientes présentant des mutations BRCA.[55]

Les **anticorps monoclonaux** et les **conjugués anticorps-médicaments (CAM)** sont utilisés dans le cancer du sein HER2 positif pour cibler la protéine HER2. L'un de ces anticorps est désormais autorisé pour le traitement du cancer du sein métastatique présentant des taux HER2 faibles.[56]

Les **inhibiteurs de PIK3CA** bloquent une voie de signalisation clé dans le cancer du sein. Actuellement, le seul inhibiteur de PIK3CA approuvé est l'alpelisib, indiqué pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ER positif et présentant des mutations PIK3CA.

Pour en savoir plus à propos des thérapies ciblées : https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies

3. Existe-t-il des mesures que les patientes atteintes d'un CLI peuvent prendre pour réduire le risque de récidive?
Le CLI est le plus souvent une maladie sensible aux œstrogènes. Les patientes atteintes d'un CLI ER positif doivent consulter leur équipe soignante avant de prendre des médicaments délivrés sur ordonnance, des traitements homéopathiques ou des compléments alimentaires qui contiennent ou imitent l'hormone œstrogène, y compris les hormonothérapies substitutives pour soulager les symptômes de la ménopause, les compléments alimentaires ou autres produits qui contiennent ou imitent l'œstrogène.[57] Les recommandations générales concernant un mode de vie sain pour la prévention des récidives du cancer du sein s'appliquent également aux patientes atteintes d'un CLI, notamment une alimentation saine, l'absence de prise de poids (les œstrogènes sont produits dans les tissus adipeux), la pratique d'une activité physique, la non-consommation d'alcool et la réduction du stress. Il a été démontré que l'activité physique, en particulier, a un effet positif sur la survie à long terme et sur la mortalité liée au cancer du sein.[58]

4. Le CLI peut-il être traité efficacement en utilisant uniquement des traitements médicaux complémentaires ou alternatifs?
Les traitements médicaux complémentaires et alternatifs pour le cancer du sein comprennent les thérapies psychocorporelles comme la méditation et la rétroaction biologique (biofeedback) ; les pratiques à base de produits biologiques comme les vitamines, les herbes et les changements d'alimentation ; les pratiques de manipulation telles que les massages et les traitements chiropratiques ; et d'autres systèmes de guérison, y compris la médecine ayurvédique, chinoise, naturopathique et homéopathique. Si certains traitements médicaux complémentaires et alternatifs sont généralement sans danger et peuvent soulager l'inconfort associé au traitement du cancer, d'autres peuvent être préjudiciables, en particulier si les traitements médicaux standard ne sont pas utilisés.[59] Plusieurs études ont montré que les femmes qui s'en remettent exclusivement aux médecines douces pour traiter leur cancer du sein obtiennent de moins bons résultats.[60, 61, 62, 63, 64]

FAQ du cancer lobulaire du sein métastatique

1. Qu'est-ce que le cancer lobulaire du sein métastatique?
Le cancer du sein qui s'est propagé au-delà du sein et des ganglions lymphatiques locaux est considéré comme un cancer du sein de stade IV, ou métastatique. Le cancer du sein métastatique peut être traité mais n'est pas considéré comme guérissable. Grâce aux thérapies ciblées et à la chimiothérapie, les patientes atteintes d'un cancer lobulaire du sein métastatique peuvent généralement rester en vie pendant de nombreuses années. Certaines patientes sont initialement diagnostiquées avec un cancer qui a déjà atteint le stade IV (CLI métastatique *de novo*), tandis que pour d'autres, le cancer peut réapparaître des années plus tard dans d'autres sites/organes distants (CLI métastatique de récurrence à distance). Si la pathologie de la tumeur mammaire d'origine était un CLI, les tumeurs observées à distance du sein sont généralement elles aussi des CLI. Cependant, les métastases peuvent parfois être hétérogènes (différentes tumeurs peuvent avoir des caractéristiques différentes) ou peuvent récidiver en tant que CLI avec un statut de récepteur différent, comme des caractéristiques HER2+ ou triple négatif.[65]

2. Le cancer lobulaire du sein peut-il récidiver ou se propager?
À l'instar du cancer du sein canalaire ou le cancer du sein SAI, le cancer lobulaire du sein peut récidiver n'importe quand après le diagnostic initial. Il peut également être détecté/diagnostiqué pour la première fois au stade IV (maladie *de novo*) et apparaître d'abord dans des sites autres que le sein (par ex., les os, le foie, les poumons), même si le cancer n'a pas encore été détecté dans le sein. Les études montrent que le CLI récidive souvent plus tard que le CCI, nettement plus 10 ans après le diagnostic initial du cancer.[16]

3. Où est-ce que le CLI peut se propager lorsqu'il se métastase?
À l'instar du carcinome canalaire infiltrant sans autre indication (CCI/SAI), le CLI peut former des métastases dans les ganglions lymphatiques, les os, les poumons, le foie et le cerveau. Toutefois, le CLI peut également se propager à des endroits uniques comme le tractus gastro-intestinal (estomac, intestin grêle et côlon), les organes gynécologiques (ovaires, utérus), le péritoine (paroi abdominale) et, plus rarement, les leptoméninges (paroi du cerveau et de la moelle épinière) [66] et les tissus orbitaires (tissus autour de l'œil).[67] Le CLI se métastase le plus souvent dans l'os. Les métastases pulmonaires et hépatiques sont moins fréquentes dans le CLI que dans le CCI/SAI.[68, 69] D'autres localisations inhabituelles sont répertoriées sur le site Internet de la LBCA.

4. Quels sont les symptômes potentiels du CLI métastatique qu'il convient de signaler à un médecin?

Parmi les symptômes potentiels du cancer du sein métastatique à signaler, citons les douleurs osseuses, les douleurs abdominales, la distension abdominale et/ou les ballonnements, l'essoufflement, les saignements pelviens, les maux de tête, les changements dans la vision ou l'apparence de l'œil. Étant donné que le CLI peut former des métastases dans des sites peu courants, il est important que les patientes atteintes d'un cancer lobulaire du sein et leurs oncologues soient conscients de ces différences et discutent de l'importance de reconnaître et de signaler d'autres symptômes possibles associés à ces sites de métastases inhabituels.

5. Quel type d'imagerie est utilisé pour rechercher le CLI métastatique?

Le type d'études et d'examens d'imagerie utilisés pour identifier le CLI métastatique dépend de la localisation des sites métastatiques. Les options d'imagerie disponibles sont actuellement les mêmes que pour l'imagerie des cancers du sein canalaires. Il s'agit de la tomographie, la scintigraphie osseuse, la TEP au FDG, la TEP au FES et l'IRM. La scintigraphie osseuse recherche des signes de remodelage osseux, un phénomène qui se produit souvent aux sites de métastases osseuses. La TEP au FDG utilise l'absorption du glucose par le métabolisme dans l'organisme et constitue une méthode sensible de détection, de stadification et de suivi des effets du traitement. Toutefois, elle peut être moins sensible dans la détection les lésions du CLI que les lésions du CCI/SAI.[70] La tomodensitométrie, la TEP et/ou l'IRM peuvent être utilisées pour identifier les lésions dans le foie, et l'IRM peut être utilisée pour visualiser d'autres régions, comme le cerveau, à la recherche de métastases.[71] Un nouvel agent radio-pharmaceutique, le Fluroestradiol-F18 (FES), cible le récepteur des œstrogènes et peut être utilisé dans certains cas pour l'imagerie du cancer du sein ER+. Cet agent d'imagerie a été approuvé par la FDA spécifiquement pour l'imagerie du cancer du sein récurrent ou métastatique. Le scanner FES s'avère utile pour visualiser les tumeurs lobulaires dans certaines parties du corps, tandis que d'autres utilisations sont à l'étude dans le cadre d'essais cliniques.[72] Afin de garantir l'exactitude d'un examen par FES, les patientes ne doivent pas être traitées par Fulvestrant ou tamoxifène au moment de passer l'examen. Le FES est moins efficace dans la détection des lésions du foie.[73] L'IRM du corps entier fait l'objet d'études de recherche car elle peut être utile pour visualiser le CLI lorsque la tomodensitométrie traditionnelle et la TEP par FDG ne sont pas utiles.[74]

6. Quelle est la norme de soins actuelle pour le traitement du CLI métastatique?

Actuellement, le CLI métastatique est traité de la même manière que les autres types de cancer du sein métastatique, en fonction de son sous-type. Les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique positif aux récepteurs hormonaux reçoivent le même traitement, qu'elles soient atteintes d'un CCI/SAI métastatique ou d'un CLI, où les médicaments anti-œstrogènes, les thérapies ciblées et la chimiothérapie sont les traitements de référence. Dans des études limitées, les inhibiteurs de CDK4/6 et un type de chimiothérapie particulier se sont révélés aussi efficaces dans le CLI que dans le CCI/SAI.[75, 76]De même, les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ ou triple négatif sont traitées conformément aux directives thérapeutiques, qu'elles soient atteintes d'un CLI ou d'un CCI/SAI, par un traitement ciblant HER2 et/ou une chimiothérapie. En 2020, l'American Society of Clinical Oncologists (ASCO) a publié les types de traitement disponibles pour tous les sous-types de cancer du sein métastatique.[77] Cette ressource en ligne est constamment mise à jour, à mesure que la recherche sur les options de traitement évolue.

7. La chirurgie de la tumeur primaire doit-elle être envisagée en cas de maladie métastatique *de novo?*

La chirurgie de la tumeur primaire en cas de maladie métastatique *de novo* est controversée.[78] Un vaste essai randomisé réalisé aux États-Unis a montré que l'ablation de la tumeur primaire n'apportait aucun avantage en termes de survie globale, mais qu'elle était utile pour le contrôle local des complications du cancer, notamment les lésions/infections/douleurs cutanées, ou pour la prévention de la récidive dans le sein.[79] Plusieurs autres études rétrospectives internationales ont montré qu'il pouvait y avoir une amélioration globale de la survie chez certaines patientes, comme les patientes atteintes d'une maladie oligo-métastatique uniquement osseuse (cinq métastases ou moins dans un organe).[80,81] La chirurgie primaire en cas de maladie métastatique *de novo* est une décision médicale personnelle qui dépend de la patiente et de sa situation, laquelle décision doit être prise en concertation avec l'équipe clinique.

8. Les biopsies sont-elles recommandées en cas de maladie métastatique?
Des biopsies sont souvent recommandées pour confirmer le diagnostic de maladie métastatique à distance lorsque cela est possible (si le site métastatique est accessible). Une biopsie permet de déterminer si le cancer a évolué vers un autre sous-type (par exemple, un cancer primaire ER+ peut devenir une métastase ER-), ce qui peut se produire dans environ 20 % des cas en raison d'une résistance au traitement, et aide à déterminer les futures options de traitement.65 La coloscopie et/ou l'endoscopie peuvent identifier des métastases abdominales ou coliques si les symptômes ne sont pas expliqués par les résultats de l'imagerie, et l'échantillonnage du liquide céphalo-rachidien (LCR) ou « ponction lombaire » peut aider à confirmer un diagnostic de CLI métastatique ou de maladie leptoméningée, spécifiquement.[66]

9. Les tests génomiques (somatiques) sont-ils utiles dans le CLI métastatique?
Des tests de biomarqueurs dans le tissu prélevé lors d'une biopsie ou par une biopsie liquide (analyse de sang) peuvent être effectués pour identifier les mutations génomiques dans les tumeurs métastatiques, soit au moment du diagnostic initial, soit lors de la progression de la maladie. La plupart des tumeurs du CLI présentent une mutation du gène CDH1 pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement ciblé. Environ 40 % des tumeurs lobulaires présentent une mutation de la phosphoinositide 3-kinase (PIK3CA), pour laquelle il existe un traitement ciblé approuvé : l'alpelisib pour les patientes métastatiques ER+. Environ 5 % des tumeurs lobulaires présentent des mutations du gène HER2 (*ERBB2)*, ce qui affecte la voie HER2.[82] Le nératinib (un médicament approuvé pour les cancers du sein HER2+) est étudié pour le traitement des cancers du sein ER+ métastatiques, y compris chez les patientes atteintes d'un CLI, avec des mutations *ERBB2*, dans le cadre d'essais cliniques en cours.[83, 84] Les tests de biomarqueurs peuvent également être utiles pour déterminer la résistance aux anti-œstrogènes, comme la découverte de mutations *ESR1* (le gène codant ER)[85] et d'autres mutations telles que *RB1*, qui peuvent conférer une résistance aux inhibiteurs de CDK4/6.[86] Dans d'autres études, le CLI métastatique présente une charge mutationnelle tumorale (CMT) plus élevée que le CCI/SAI. On pense que cela pourrait favoriser le développement d'autres options thérapeutiques utilisant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Les patientes atteintes d'une maladie métastatique et présentant une charge mutationnelle tumorale élevée sont actuellement candidates à un traitement par pembrolizumab, un inhibiteur de points de contrôle immunitaires.

10. Quels sont les autres examens à envisager en cas de maladie métastatique du CLI?
Les marqueurs tumoraux dans le sang, tels que CA15-3 ou CA27.29, sont parfois utilisés pour suivre la progression de la maladie métastatique ou la réponse au traitement.

11. Existe-t-il des essais cliniques pour le CLI métastatique?
De nombreux essais cliniques sont disponibles pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, notamment pour le cancer du sein métastatique ER+. Certains de ces essais peuvent comporter des cohortes lobulaires ou des sous-ensembles de patientes atteintes d'un CLI dans leur analyse finale. Il n'existe que quelques essais qui ciblent *spécifiquement* le CLI métastatique.[87] Des essais d'imagerie sont en cours portant sur des patientes atteintes d'un cancer lobulaire du sein métastatique et des essais européens étudient spécifiquement les effets du traitement sur le CLI. Voir le site Internet de la LBCA pour les essais cliniques actuels sur le CLI. Les critères **RECIST** (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) exigés par la plupart des essais constituent l'une des principales difficultés de l'évaluation de l'efficacité dans les essais cliniques avec des patientes présentant des métastases lobulaires.[88] En raison de son caractère diffus, le CLI peut ne pas former de masse mesurable qu'il serait possible de suivre, ce qui rend ces patientes inéligibles à de nombreux essais. Une étude récente a montré que les patientes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant métastatique étaient largement sous-représentées dans les essais cliniques de cancer du sein.[89] Une deuxième difficulté majeure dans la conduite d'essais cliniques incluant une cohorte de CLI métastatiques est le pourcentage plus faible de patientes atteintes d'un CLI par comparaison au CCI, d'où l'importance de la collaboration entre les établissements et les essais multicentriques qui incluent des cohortes lobulaires, afin d'augmenter le nombre de patientes lobulaires incluses dans les essais. La participation à un essai clinique peut contribuer à faire avancer la recherche et il a été démontré qu'elle permettait d'allonger la durée de survie globale.[89]

FAQ/ressources supplémentaires

1. Comment puis-je me renseigner sur les essais cliniques et les études de recherche pour en savoir plus sur le CLI?
Il existe de nombreux outils et liens en ligne pour trouver des études de recherche et des essais cliniques, tels que Clinical Trials.gov, breastcancertrials.org* ou metastatic trials tool*. La plupart des essais cliniques ne sont pas spécifiques au CLI mais pourraient inclure ou avoir une cohorte de patientes atteintes d'un cancer lobulaire du sein. Quelques essais spécifiquement dédiés au CLI sont répertoriés sur le site Internet de la LBCA.

2. Existe-t-il des spécialistes cliniques du cancer lobulaire du sein que je pourrais consulter?
Bien que certains oncologues recherchent et étudient le CLI, ils ne se considèrent pas comme des spécialistes et il n'existe pas actuellement de spécialité clinique lobulaire. La LBCA ne recommande pas non plus de professionnels de santé ou d'établissements de traitement spécifiques, quelle que soit leur spécialisation. La LBCA suggère que les patientes qui ne sont pas déjà suivies dans l'un des centres nationaux contre le cancer du National Cancer Institute (NCI) du pays, pourraient poursuivre cette voie ou envisager d'obtenir un deuxième avis auprès d'un tel centre, si elles y ont accès. Ces centres de cancérologie traitent un volume plus important de patientes, voient plus de patientes atteintes d'un cancer lobulaire du sein et font office de centres de recherche et de traitements de pointe contre le cancer.

3. Quand dois-je envisager de demander un deuxième avis?
Un deuxième avis est toujours possible et peut rassurer ou clarifier les informations relatives au diagnostic et au traitement. Demander ou non un deuxième avis est une décision personnelle. Il est possible de demander un deuxième avis pour des conseils en matière de traitement, l'interprétation des images radiologiques et l'examen de pathologie. Grâce aux récents progrès de la télémédecine, il est possible d'obtenir un deuxième avis par téléconsultation. Le National Cancer Institute fournit des conseils utiles sur les cas dans lesquels vous pouvez envisager de demander un deuxième avis.

4. Où puis-je en savoir plus?
Pour obtenir de plus amples informations et d'autres ressources, consultez le site Internet de la LBCA : lobularbreastcancer.org. À travers notre site Internet et nos réseaux sociaux, nous proposons une plateforme où présenter et discuter de la recherche actuelle sur le CLI, des résultats, des webinaires, des vidéos et des blogs autour de thématiques axées sur le CLI et une formation à la défense des intérêts, ainsi qu'une communauté dédiée aux personnes qui ont reçu un diagnostic de CLI, ou qui vivent avec un CLI. Nous gérons également une bibliothèque regroupant les études portant sur le cancer lobulaire du sein, nous identifions les essais cliniques auxquels participent des personnes atteintes d'un CLI et nous proposons aux patientes atteintes d'un CLI des opportunités et des outils de plaidoyer, grâce auxquels patientes et aidants peuvent apprendre à défendre leurs intérêts dans le but de faire avancer la recherche, et de sensibiliser et éduquer d'autres personnes à propos du CLI. La LBCA propose une boîte à outils de plaidoyer à cet effet. La LBCA anime également une page Facebook et diffuse une lettre d'information mensuelle à laquelle vous pouvez vous abonner.

***À noter : Cette FAQ est fournie à titre informatif et éducatif uniquement. Les informations figurant sur ces pages** ou fournies via ces liens ne doivent jamais se substituer à l'avis d'un professionnel de santé.*

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.