Perguntas frequentes sobre Carcinoma Lobular Invasivo (CLI)

Publicado em 2018; Atualizado em 26/01/2023.

Estas Perguntas Frequentes são somente para fins informativos e educacionais, buscando auxiliar pacientes e cuidadores a aprender sobre o câncer de mama lobular. É importante frisar que as respostas fornecidas neste documento refletem a opinião predominante nos EUA. A intenção destas informações é complementar, e não substituir, as orientações e informações que os pacientes obtêm de seus profissionais de saúde. Mais pesquisas e ensaios clínicos são necessários para aumentar a eficácia das terapias sistêmicas, incluindo tratamento endócrino, quimioterapia, imunoterapias, imagem e tratamentos direcionados, bem como para potenciais futuras terapias direcionadas ou imunoterapia para otimizar os resultados de longo prazo para indivíduos com CLI. Saiba mais sobre as prioridades de pesquisa da Lobular Breast Cancer Alliance (LBCA) em relação ao carcinoma lobular invasivo por meio deste vínculo.

PERGUNTAS FREQUENTES GERAIS SOBRE CLI

1. O que é o carcinoma lobular (CLI) invasivo (ou infiltrativo) e o que o torna um subtipo de câncer único?
O carcinoma lobular invasivo (CLI) é o segundo subtipo histológico mais comum de câncer de mama, após o carcinoma ductal invasivo (CDI), também conhecido como carcinoma ductal invasivo de tipo não especial (CDI/TNE). O carcinoma lobular invasivo (CLI) é comumente um tipo de câncer proliferativo de baixo grau e indolente, ou seja, as células cancerígenas apresentam características mais semelhantes às células normais e o câncer tende a crescer e se espalhar de forma mais lenta. O carcinoma lobular invasivo (CLI) apresenta características similares a outros tipos de câncer de mama: tende a ser positivo para o receptor de estrogênio (RE) e receptor de progesterona (RP), e negativo para o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Em casos raros, o carcinoma lobular invasivo (CLI) pode ser triplo negativo (sem expressão de RE, RP e HER2) ou HER2+, mas tais ocorrências são pouco frequentes. É evidente que o comportamento clínico e as características moleculares do carcinoma lobular invasivo (CLI) são distintos do carcinoma ductal invasivo (CDI).[1, 2, 3] Uma das características importantes do CLI é a perda da capacidade das células cancerosas de "se unirem", referida como "adesão célula-célula". A ausência de adesão celular significa que o carcinoma lobular invasivo (CLI) não forma uma massa da mesma maneira que outros tipos de tumores do câncer de mama, como o CDI/NST. Em vez disso, os tumores podem crescer de forma "difusamente infiltrativa" ou, de forma mais simples, como linhas de células separadas. No CLI, a incapacidade das células aderirem uma às outras se deve à perda da função da proteína chamada E-caderina.[4, 5] A perda da E-caderina muitas vezes ocorre devido a uma mutação inativadora no gene *CDH1*. A maneira como os tumores de CLI crescem pode torná-los mais difíceis de serem palpados no exame físico, visualizados em exames de imagem e diagnosticados.[1, 3, 6] Portanto, tumores podem apresentar-se maiores e/ou em estágio mais avançado no momento do diagnóstico. Além disso, há outras características moleculares mais prevalentes ou menos frequentes no CLI em comparação com o CDI.. [7, 8]

2. Quão comum é o CLI?
O CLI é o segundo tipo histológico mais comum de câncer de mama diagnosticado, representando cerca de 10-15% de todos os casos de câncer de mama. [9] Estima-se que 43.000 novos casos de CLI sejam diagnosticados a cada ano.[10] O impacto do CLI nas mulheres é maior do que o dos cânceres que afetam outros órgãos, como rins, cérebro, pâncreas, fígado ou ovários.[11] A incidência de todos os tipos de câncer de mama tem aumentado 0,5% ao ano desde 2004.[12]

3. Quais são os diferentes subtipos de CLI?
O CLI do tipo clássico é o subtipo mais comum de câncer de mama lobular, mas existem outros subtipos de CLI, como o CLI pleomórfico (menos de 5% dos casos de CLI),[13] que frequentemente apresenta índice proliferativo (Ki67) aumentado e grau mais elevado, o que significa que o câncer cresce mais rapidamente e de forma mais agressiva do que o CLI clássico. O CLI pleomórfico também apresenta menor positividade para receptores hormonais e maior superexpressão (positividade) de HER2 do que o CLI clássico. Outros subtipos menos comuns de CLI incluem CLI tubulolobular, sólido e alveolar, que apresentam diferentes características celulares e microscópicas.[2]

4. Como o CLI difere do CDI/TNE (carcinoma ductal invasivo, tipo não especial), que é mais comum?
O CDI/TNE é o tipo mais comum de câncer de mama. As células cancerígenas do CDI/TNE apresentam aparência, atividade tumoral e biologia/comportamento diferentes das do CLI. Ao contrário do CLI, a maioria dos tumores CDI/TNE expressa E-caderina e tende a formar um caroço na mama. Alguns pacientes com CLI metastático podem ter maior probabilidade de metástases em órgãos menos comuns aos locais para onde o CDI/TNE costuma metastatizar, como o trato gastrointestinal.[14] Pacientes com CLI tendem a ser mais velhos, ter tumores maiores no momento do diagnóstico, apresentar-se em estágios mais avançados e exibir maior número de linfonodos positivos. Estas características únicas do CLI apresentam desafios no diagnóstico inicial, imagem para estadiamento e inscrição em ensaios clínicos.

5. Como o CLI difere do CDI/TNE em termos de sobrevida a longo prazo?
Embora os tumores primários de CLI possam ter grau e proliferação mais baixos em comparação com os tumores de CDI/TNE, ainda podem apresentar recorrência após o tratamento inicial. Estudos recentes indicam uma maior propensão para recorrência tardia após cinco anos em pacientes com CLI em comparação com aqueles com CDI/TNE. Embora haja estudos que sugerem que alguns pacientes com CLI têm uma taxa de sobrevida ligeiramente pior do que pacientes com CDI/TNE, ainda não está claro quais subgrupos de pacientes com CLI são mais afetados.[15, 16]

6. Quais são as características físicas do CLI?
Os sintomas do CLI primário na mama podem variar de ausentes a mudanças visíveis no tecido mamário. Durante o autoexame, o CLI pode ser detectado em algumas situações como uma área de firmeza ou um nódulo. A realização de exames regulares é recomendada para que mudanças ou diferenças possam ser percebidas ou sentidas. Novas áreas de firmeza ou nódulos devem ser avaliados cuidadosamente. O câncer de mama, incluindo o CLI, pode causar, por vezes, enrrugamento ou puxamento visível da pele, achatamento ou inversão do mamilo, endurecimento inexplicável da pele ou uma retração ou afundamento visual no seio. Uma mama pode parecer maior ou ter uma forma diferente da outra. Ocasionalmente, o tumor pode puxar o tecido ao redor dele, resultando em uma aparência de seio encolhido. Dor na mama é um sintoma menos frequente. CLI pode não ser detectável em autoexames, mesmo para tumores grandes.[3, 17] O aumento dos linfonodos na região da axila nem sempre é perceptível ao toque. Se você notar qualquer mudança suspeita, informe seu médico imediatamente.

7. Há fatores de risco genéticos hereditários para o CLI?
Enquanto mutações em certos genes podem aumentar o risco de desenvolver câncer de mama, mutações hereditárias específicas no gene *CDH1* podem conferir risco vitalício tanto de CLI quanto de câncer gástrico difuso hereditário (HDGC). A mutação é rara e a maioria dos pacientes com CLI não a apresentam.[18] Com maior frequência, pacientes podem ser encaminhados para testes genéticos no momento do diagnóstico caso haja histórico pessoal ou familiar de câncer de mama,[19, 20] se estiverem abaixo dos 50 anos de idade no momento do diagnóstico e dependendo do histórico pessoal, familiar e étnico.[21] Pacientes com câncer de mama lobular em ambas as mamas com menos de 50 anos de idade, ou em uma mama com histórico familiar de câncer de mama lobular e diagnóstico antes dos 45 anos, podem ser testados especificamente para mutação no gene *CDH1*.[22] A presença de mutações em outros genes, como BRCA1, BRCA2, CHEK2 e PALB2, também é associada ao aumento do risco de desenvolver câncer de mama.[23]

8. O que são hiperplasia lobular atípica (ALH) e carcinoma lobular in situ (CLIS)?
A hiperplasia lobular atípica (HLA) e o carcinoma lobular in situ (CLIS) não são considerados câncer, mas ambas as condições são compostas por células anormais que possuem características semelhantes às células cancerígenas encontradas no CLI. A hiperplasia é um crescimento excessivo de células. Hiperplasia "atípica" significa que as células parecem anormais. Tanto a hiperplasia lobular atípica quanto o carcinoma lobular in situ são caracterizados por células anormais que crescem dentro dos lobos (glândulas mamárias) ou dutos da mama, mas ainda não penetraram nem cresceram fora da parede dos lobos/dutos. O diagnóstico destas lesões na mama está associado a um aumento no risco de desenvolver câncer de mama em qualquer uma das mamas. Também consideramos estas lesões como "precursores não-obrigatórios para o câncer de mama invasivo", o que significa que pacientes com ALH ou CLIS podem nunca desenvolver câncer. Portanto, esses achados patológicos são considerados indicadores de um risco aumentado de câncer de mama.[24]

9. Quais são os diferentes subtipos e variantes do CLIS?
A presença de CLIS indica que o paciente apresenta um risco aumentado de desenvolver câncer de mama em qualquer uma das mamas (não necessariamente CLI). Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica três variantes de CLIS: clássico (CLISC), florido (CLISF) e pleomórfico (CLISP). Estas variantes não invasivas compartilham algumas características moleculares com as variantes invasivas de mesmo nome, sugerindo uma origem celular semelhante. Em muitas instituições, pacientes com CLIS Clássico não são encaminhados para excisão (ou seja, cirurgia) devido às baixas taxas de avanço (ou seja, baixas ocorrências de se tornar invasivo). As variantes pleomórfica e florida de CLIS são consideradas lesões geneticamente e biologicamente mais avançadas do que o CLIS clássico. CLISC, CLISF e CLISP diagnosticados por biópsia de núcleo são às vezes tratados com excisão cirúrgica. Após a cirurgia, em até 40% dessas amostras, o diagnóstico pode ser atualizado para câncer invasivo.[25]

PERGUNTAS SOBRE A PATOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA LOBULAR

1. O que significa subtipo histológico?
A histologia se refere ao que se vê quando as células são examinadas usando um microscópio. Subtipos histológicos são grupos menores nos quais um câncer, como o CLI, pode categorizar-se com base em certas características microscópicas observadas.

2. Quais são os receptores importantes no câncer de mama?
Receptores são proteínas presentes na superfície ou no interior de uma célula. Os receptores se unem a proteínas (ligantes) muito específicas. Os receptores de estrogênio e progesterona (RE ou RP), ou o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), são exemplos de receptores importantes no câncer de mama. Quando ligantes se conectam aos receptores, ocorrem atividades celulares específicas, como a estimulação do crescimento ou migração celular. Quando as células são consideradas "positivas" para o receptor, isso significa que apresentam uma expressão elevada deste receptor nas células cancerosas. Isso é crucial no câncer de mama, uma vez que um câncer HER2+ ou RE+ ("positivo") indica que as células cancerosas têm alta probabilidade de responder (serem eliminadas) a terapias direcionadas contra HER2 ou RE, respectivamente. "Negativo" significa que não responderão. Quando um câncer é negativo para os receptores hormonais (RE e RP) e para o HER2, é classificado como câncer de mama triplo-negativo (CMTN). A presença do receptor de andrógeno (RA)[26], [27] e a baixa positividade[28] do HER2 têm sido objetos de estudo para tratamentos direcionados em casos de câncer de mama.

3. O que é um teste de IHC?
Um teste de IHC (imuno-histoquímica) é um processo de coloração especial realizado em tecido de câncer de mama removido durante uma biópsia ou cirurgia. Durante o diagnóstico do câncer de mama, os departamentos de patologia realizam o teste de IHC (imuno-histoquímica), que é usado para verificar a expressão dos receptores de estrogênio (RE), progesterona (PR) e do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) pelas células cancerígenas. O teste de IHC também é útil para determinar se um câncer de mama é ductal ou lobular, com base na presença ou ausência da proteína E-caderina. O teste IHC também pode auxiliar na determinação da velocidade de crescimento de um tumor, utilizando marcadores como a proteína Ki67 ou MIB1.

4. O que significa Ki-67?
Ki-67 é uma proteína que aumenta quando as células se preparam para crescer (dividir). Por meio de um processo de coloração, é possível mensurar a porcentagem de células tumorais positivas para a proteína Ki-67. Quanto mais células positivas houver, mais rapidamente elas estão se dividindo e formando novas células, portanto, pode ser usado como um sinal da taxa de crescimento do câncer. Níveis de Ki-67 não são rotineiramente testados, mas, em alguns casos, podem ajudar a orientar as decisões de tratamento da equipe médica.

5. Densidade mamográfica pode ser um fator para CLI?
A densidade mamária é determinada pela proporção entre o tecido fibroglandular e o tecido adiposo na mama. Mulheres com tecido mamário denso têm um risco duas vezes maior de desenvolver qualquer tipo de câncer de mama. Não há dados que indiquem se a densidade mamária aumenta o risco de tipos específicos de câncer de mama, como o tipo lobular. Uma mamografia relata a densidade do tecido mamário em uma escala de BI-RADS 1 a 4, sendo 4 considerado "extremamente denso". Mulheres com mamas de densidade moderada (categoria 3) a extremamente densas (categoria 4) podem receber a oferta de métodos de triagem suplementares, uma vez que o CLI é de difícil detecção em mamas densas.[29]

6. Existe uma conexão entre a terapia de reposição hormonal (TRH) e o desenvolvimento de CLIS/CLI?
O uso de terapia de reposição hormonal pós-menopausa com progesterona e estrogênio tem sido associado a um risco aumentado de carcinoma de mama. Embora não haja grandes estudos que determinem se o uso de TRH aumenta o risco de carcinoma lobular de mama, um estudo comparando não usuárias de TRH com aquelas que usam terapia combinada de reposição hormonal com estrogênio e progesterona (TCRH) constatou que aquelas que usaram TRH por pelo menos seis meses apresentaram um risco elevado de carcinoma lobular de mama.[30]

PERGUNTAS FREQUENTES SOBRE IMAGIOLOGIA LOBULAR

1. Qual é a diferença entre uma mamografia de rastreamento e uma mamografia diagnóstica?
A mamografia de rastreamento é realizada em mulheres que não apresentam sinais ou sintomas de câncer de mama e que não foram diagnosticadas com câncer de mama nos últimos três anos. A triagem de câncer de mama na população em geral tem o objetivo de detectar cânceres de mama em estágios iniciais que não apresentem suspeitas. As mamografias diagnósticas são tipicamente realizadas em mulheres que possuem um historial recente de câncer de mama, sintomas ou achados anormais em exame físico, ou que são consideradas de alto risco para câncer de mama para acompanhamento quando anormalidades são identificadas em mamografias de rastreamento.

2. Por que o CLI é mais difícil de ser detectado em mamografias?
CLI frequentemente cresce em um padrão linear através da mama sem alterar as estruturas circundantes ou formar uma massa ou nódulo discreto. Essa é a razão pela qual a CLI pode ser mais difícil de detectar do que o CDI/TNE na mamografia e ultrassonografia. O tecido mamário denso diminui ainda mais a sensibilidade da mamografia para até 11% em alguns estudos de CLI.[3, 31]

3. Existem ferramentas de imagem alternativas à mamografia?
A **ultrassonografia (US)** pode usar-se como um exame complementar em mulheres com mamas densas ou com risco aumentado para câncer de mama. Em mulheres com mamografias normais, a ultrassonografia detecta cerca de 3,5 casos adicionais de câncer por 1000 mulheres examinadas.

A **ressonância magnética (RM)** é indicada para mulheres com risco de câncer de mama ao longo da vida superior a 20%, tais como aquelas com mutações genéticas *BRCA1* e *BRCA2*, histórico familiar forte de câncer de mama, histórico pessoal de câncer de mama em idade precoce, e em sobreviventes de câncer de mama com mamas densas. Tem a maior sensibilidade de todas as modalidades de imagem para a detecção de câncer de mama.[32] A ressonância magnética também pode ser útil para o estadiamento pré-operatório de certos tipos de câncer de mama. Em um estudo recente que utilizou ressonância magnética prévia à cirurgia em pacientes com câncer de mama lobular, 21,5% dos casos mudaram o planejamento cirúrgico de cirurgia conservadora de mama para outra operação, devido aos achados da ressonância magnética pré-operatória. A correlação patológica cirúrgica final foi mais precisa com a ressonância magnética em comparação com a ultrassonografia ou mamografia. A ressonância magnética pode identificar áreas multifocais do tumor não visíveis na mamografia, e essas informações podem ser úteis para escolher a extensão da intervenção cirúrgica.[33, 34]

A **Mamografia espectral com contraste (MEC)** é um exame de mamografia especial que utiliza contraste para auxiliar na localização do tamanho e extensão dos tumores de mama. Vários estudos de pequena escala têm mostrado que a **MEC** é mais sensível e apresenta menor índice de resultados falso-positivos do que a mamografia 2D e a ressonância magnética, podendo ser particularmente útil para triagem em mulheres com histórico de câncer de mama e mamas densas, ou em mulheres com risco intermediário para câncer de mama.[35, 36] Estudos para reproduzir e confirmar estes achados estão em andamento. Portanto, a MEC não está amplamente disponível e não faz parte do protocolo padrão de cuidados.

A **imagem molecular da mama (MBI)** é outra técnica que utiliza traçadores radioativos para destacar tecidos anormais que são captados pelo traçador. É quase comparável às taxas de detecção da ressonância magnética e é especialmente útil em pacientes com tecido mamário denso.[37] No entanto, as imagens de cada mama levam cerca de 10 minutos, e o traçador radioativo expõe todo o corpo à radiação, diferentemente de outras modalidades de imagem da mama. A técnica de imagem molecular da mama (MBI) pode ser particularmente útil em mulheres com mamas densas e pode ser uma alternativa quando a ressonância magnética não está disponível ou é inviável. No entanto, atualmente, não há consenso clínico sobre as indicações de uso e o MBI não é parte do protocolo padrão de tratamento.[38] Poucos centros utilizam MBI quando a ressonância magnética está disponível.

4. Qual exame de imagem é recomendado após o tratamento do CLI em estágio inicial (1-3)?
Após a conclusão do tratamento, é recomendado que seja realizada uma mamografia anualmente, pois foi demonstrado que isso melhora significativamente a sobrevivência ao câncer de mama nessa população.[39] Caso a mamografia não consiga detectar o CLI, é possível que seja recomendada a realização de exames adicionais, tais como ultrassonografia e ressonância magnética. Como as circunstâncias de cada paciente são diferentes, a decisão final será tomada em conjunto entre o paciente e a equipe médica responsável pelo tratamento.

PERGUNTAS FREQUENTES SOBRE TRATAMENTO LOBULAR

1. Qual é o padrão atual de tratamento para câncer de mama lobular primário (câncer de mama)?
O plano de tratamento para o CLI de uma pessoa depende de vários fatores, incluindo o tamanho e grau do câncer, fatores genéticos, envolvimento dos linfonodos, saúde geral do paciente e preferências pessoais. Atualmente, não há diretrizes específicas de tratamento do CLI. O tratamento padrão para o carcinoma lobular invasivo (CLI) positivo para receptores hormonais em estágio inicial é o mesmo do tratamento para o CDI/TNE positivo para receptores hormonais. O tratamento recomendado provavelmente consistirá em cirurgia (lumpectomia ou mastectomia), radioterapia e terapias sistêmicas, como quimioterapia ou terapia hormonal.

- **Cirurgia**

O planejamento cirúrgico leva em conta a melhor forma de remover todo o câncer (ou seja, alcançar "margens livres" em torno do tecido removido). Caso o tumor seja grande demais para ser removido sem deixar margens livres de câncer suficientes ou tecido mamário normal suficiente, então uma mastectomia pode ser recomendada.[3] A mastectomia oncoplástica, uma técnica especial que remove mais tecido, também foi estudada como opção para limpar as margens de forma mais eficaz para CLI.[40] A terapia inicial de conservação da mama pode exigir cirurgia adicional se as margens apresentarem resultado positivo para remoção de tecido cancerígeno adicional. Isso é especialmente válido para o câncer lobular, que geralmente se manifesta como uma doença difusa com lesões multifocais (várias áreas de envolvimento cancerígeno dentro da mama) que podem ser difíceis de identificar por meio de imagens pré-operatórias e durante a cirurgia.[41] Dados de longo prazo sugerem que a escolha da cirurgia (lumpectomia vs. mastectomia) não afeta a sobrevida em longo prazo.[42, 43]

A terapia neoadjuvante (tratamento médico sistêmico antes da cirurgia) seguida de lumpectomia pode ser uma opção alternativa para reduzir o tamanho do tumor e facilitar sua remoção cirúrgica, além de avaliar a resposta do tumor à terapia antes da remoção, ajudando a orientar o tratamento após a cirurgia.

As opções cirúrgicas pós-mastectomia incluem o fechamento estético plano (ou seja, sem reconstrução), implantes mamários ou cirurgias com retalhos que utilizam a própria gordura ou músculo do paciente para criar novas mamas. Pacientes geralmente são encaminhados à cirurgia plástica para discutir as opções pós-mastectomia.

- **Radiação**

A terapia de radiação, também conhecida como radioterapia, utiliza feixes de energia elevada para destruir o material genético de células cancerosas. O plano de tratamento de um paciente pode incluir radioterapia, dependendo da realização de lumpectomia ou mastectomia, localização do tumor, entre outros fatores.

A radioterapia por feixe externo (EBRT) concentra a radiação em uma área específica do corpo, como a mama, a área supraclavicular (parede torácica) e a axila (região axilar) após a remoção ou identificação de linfonodos positivos. Esta técnica pode destruir quaisquer áreas microscópicas remanescentes de câncer para prevenir a recorrência local.

A radiação parcial da mama (PBI)[44] e a radiação intraoperatória[45] foram estudadas como alternativas ao ERBT, mas não foram comprovadas conclusivamente como eficazes para uso rotineiro em CLI.

- **Tratamentos médicos**

A principal razão pela qual o tratamento médico, também conhecido como terapia sistêmica, é prescrito após a remoção do tumor é para prevenir a recorrência do câncer, tanto na mama quanto em outras áreas do corpo. Há muitas categorias diferentes de tratamentos médicos, incluindo terapia endócrina, quimioterapia, imunoterapia e outras terapias específicas.

- **Terapias endócrinas (anti-hormonais)**

Como muitos cânceres lobulares são positivos para receptores hormonais (RE), terapias endócrinas são um dos principais pilares do tratamento para este tipo de câncer. Os inibidores de aromatase (AIs) são frequentemente prescritos para mulheres na pós-menopausa, enquanto o tamoxifeno é utilizado para mulheres na pré-menopausa. Em alguns casos, mulheres pré-menopáusicas recebem tamoxifeno ou inibidores da aromatase (AIs) em conjunto com a supressão ovariana, especialmente aquelas com alto risco de recorrência do câncer. Uma grande investigação retrospectiva comparando o letrozol ao tamoxifeno evidenciou que o letrozol é superior para pacientes diagnosticados com carcinoma lobular em relação ao ductal, porém, são necessárias mais validações.[46] Um ensaio clínico está em andamento com o objetivo de investigar se uma terapia endócrina específica é superior em mulheres pós-menopáusicas com carcinoma lobular invasivo.

O período padrão de duração da terapia endócrina é de cinco anos, embora a determinação da duração ideal da terapia endócrina seja uma área de pesquisa ativa. O índice de câncer de mama, juntamente com outros fatores (tamanho do tumor, grau e envolvimento de linfonodos), pode auxiliar na tomada de decisões para estender a terapia endócrina além de cinco anos.[47, 48]

- **Quimioterapia**

A decisão sobre a quimioterapia é determinada por diversos fatores, incluindo características clínicas e patológicas, como o tamanho do tumor, a presença ou ausência de linfonodos positivos, o grau do tumor, marcadores tumorais e testes prognósticos moleculares, como Mammaprint ou Oncotype DX. Exames prognósticos podem auxiliar na determinação se um determinado câncer se beneficiará da quimioterapia, no entanto, a utilidade desses testes especificamente para o CLI surgiu apenas recentemente.[49] Um estudo relatou que a a resposta patológica completa é menos frequente no CLI do que no CDI quando a quimioterapia neoadjuvante é aplicada antes do tratamento cirúrgico.[50] Estudos retrospectivos têm demonstrado algumas diferenças na resposta a terapias sistêmicas entre CLI e CDI.[51] Assim como ocorre com pacientes com CDI, pacientes com CLI que apresentam fatores de alto risco específicos, como subtipo triplo negativo ou tumores de alto grau, tendem a ter uma resposta melhor à quimioterapia.[52]

2. O que são terapias-alvo?

Terapia endócrina é a terapia-alvo mais comumente usada. Terapias-alvo adicionais podem ser usadas em conjunto com a terapia endócrina, enquanto outras são utilizadas quando a terapia endócrina não é apropriada. Algumas terapias-alvo são utilizadas apenas para o câncer de mama em estágio IV ou metastático, enquanto outras podem ser usadas para cânceres em estágios mais precoces.

Inibidores de quinase ciclina-dependente 4/6 (CDK4/6) são terapias-alvo orais que bloqueiam uma proteína chamada quinase ciclina-dependente, o que leva as células tumorais a interromperem a divisão celular e a produção de novas células. Estes inibidores podem ser utilizados em conjunto com a terapia endócrina para tratar o câncer de mama avançado ou metastático, positivo para o receptor de estrogênio (RE) e negativo para HER2. Atualmente, há apenas um inibidor de CDK4/6 aprovado para uso em casos específicos de câncer de mama precoce. Pacientes com um perfil de alto risco definido podem receber a recomendação de receber esta terapia.[53]

Imunoterapias (incluindo inibidores de checkpoints e outros tipos de terapias imunológicas) são medicamentos que afetam a capacidade das células cancerígenas de evitar o sistema imunológico. Um medicamento comumente utilizado foi aprovado tanto para o câncer de mama triplo negativo em estágio inicial quanto metastático. Estudos em andamento buscam determinar se há um papel para o uso da imunoterapia no câncer de mama positivo para o receptor de estrógeno (RE) e positivo para HER2.

Inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP) são medicamentos orais utilizados especificamente em pacientes com câncer de mama HER2 negativo com mutações *BRCA1* ou *BRCA2*.[54] As proteínas PARP são responsáveis pela reparação do DNA e apresentam um comportamento anômalo em presença de mutações nos genes BRCA. Atualmente, há dois inibidores de PARP comumente utilizados para o tratamento do câncer de mama metastático. Um deles também é aprovado como parte do tratamento para o câncer de mama em estágio inicial de alto risco em pacientes com mutações BRCA.[55]

Anticorpos monoclonais e **conjugados de drogas de anticorpos (ADCs)** são usados no câncer de mama HER2 positivo para direcionar a proteína HER2. Recentemente, um dos medicamentos de anticorpos para o tratamento do câncer de mama foi aprovado também para o tratamento de casos metastáticos de câncer de mama com baixa expressão da proteína HER2.[56]

Inibidores de PIK3CA bloqueiam uma importante via de sinalização presente no câncer de mama. Atualmente, o único inibidor de PIK3CA aprovado é o alpelisibe, indicado para pacientes com câncer de mama metastático, receptor hormonal positivo, e mutações em PIK3CA.

Para mais informações sobre terapias-alvo: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies

3. Existem medidas que pacientes com CLI podem tomar para reduzir o risco de recorrência?
Na maioria das vezes, CLI é uma doença sensível ao estrogênio. Para pacientes com carcinoma lobular invasivo (CLI) positivo para receptor de estrogênio (RE), é importante consultar a equipe de cuidados antes de tomar medicamentos prescritos ou homeopáticos ou suplementos que contenham ou imitem o hormônio estrogênio, incluindo terapias de reposição hormonal para aliviar sintomas da menopausa, suplementos ou outros produtos que contenham ou imitem estrogênio. Essa precaução é necessária para garantir a segurança e eficácia do tratamento.[57] As recomendações gerais de estilo de vida saudável para prevenção da recorrência do câncer de mama também se aplicam a pacientes com CLI, incluindo uma dieta saudável, evitar ganho de peso (já que o estrogênio é produzido no tecido adiposo), praticar exercícios físicos regularmente, não consumir álcool e reduzir o estresse. O exercício físico, em particular, tem mostrado ter um efeito positivo na sobrevivência a longo prazo e na mortalidade específica por câncer de mama.[58]

4. O CLI pode ser tratado de forma eficaz utilizando apenas tratamento médico complementar ou alternativo?
Não. Tratamentos médicos complementares e alternativos (TMC) para o câncer de mama incluem terapias mente-corpo, como meditação e biofeedback; práticas baseadas em biologia, como vitaminas, ervas e mudanças na dieta; práticas manipulativas, como massagem e tratamento quiroprático; e outros sistemas de cura, incluindo medicina Ayurvédica, chinesa, naturopática e homeopática. Embora algumas terapias TMC sejam geralmente seguras e possam aliviar o desconforto do tratamento do câncer, outras terapias TMC podem ser prejudiciais, especialmente se tratamentos médicos padrão não forem utilizados.[59] Diversos estudos têm mostrado que mulheres que dependem exclusivamente de TMC para o tratamento do câncer de mama apresentam piores resultados.[60, 61, 62, 63, 64]

Perguntas frequentes sobre câncer de mama lobular metastático

1. O que é câncer de mama lobular metastático?
Quando o câncer de mama se espalha além da mama e dos linfonodos locais, é considerado como estágio IV ou câncer de mama metastático. O câncer de mama metástático é tratável, que não é considerado curável. Pacientes com câncer de mama lobular metastático podem viver por muitos anos com o uso de terapias-alvo e quimioterapia. Alguns pacientes são diagnosticados com câncer já em estágio IV (CLI metastático de novo), enquanto outros podem ter recorrência anos depois em locais distantes ou em outros órgãos (CLI metastático de recorrência distante). Quando a patologia do tumor de mama original é CLI, os tumores encontrados em locais distantes geralmente também são CLI. No entanto, é possível que as metástases sejam heterogêneas, o que significa que diferentes tumores podem ter características diferentes. Além disso, o câncer pode recorrer como CLI com um status de receptor diferente, como HER2 + ou características triplas negativas.[65]

2. O câncer de mama lobular pode recorrer ou se espalhar?
Assim como o carcinoma ductal ou TNE, o câncer de mama lobular pode recorrer a qualquer momento após o diagnóstico inicial. Embora menos comum, o câncer de mama lobular pode ser diagnosticado pela primeira vez como estágio IV, conhecido como doença de novo. Neste caso, o câncer pode aparecer primeiro em locais diferentes da mama, como ossos, fígado ou pulmões, mesmo que nenhum tumor seja detectado na mama. Segundo estudos, o CLI tende a recorrer mais tarde do que o CDI, especialmente após 10 anos do diagnóstico inicial do câncer.[16]

3. Para quais locais o CLI pode se espalhar durante a metástase?
Assim como no CDI/TNE, o CLI pode se espalhar para os linfonodos, ossos, pulmões, fígado e cérebro. Além de se disseminar para os linfonodos, ossos, pulmões, fígado e cérebro, o CLI pode se espalhar para locais incomuns, como o trato gastrointestinal (estômago, intestino delgado e cólon), órgãos ginecológicos (ovários, útero), o peritônio (revestimento abdominal), as meninges (revestimento do cérebro e da medula espinhal) [66] e tecidos orbitais (ao redor do olho).[67] Os ossos são o principal local para metástase do CLI. As metástases nos pulmões e fígado são menos comuns em pacientes com CLI do que em pacientes com CDI/TNE.[68], [69] O site da LBCA lista outras localizações atípicas.

4. Quais são alguns sintomas potenciais de CLI metastático que devem ser relatados a um médico?
Dor óssea, dor abdominal, distensão e/ou inchaço, falta de ar, sangramento pélvico, dores de cabeça ou mudanças na visão ou aparência dos olhos, podem ser sintomas potencial de câncer de mama metastático e devem ser relatados. Devido à capacidade de metástase do carcinoma lobular invasivo (CLI) para locais incomuns, é importante que pacientes com câncer de mama lobular e seus oncologistas estejam cientes dessas diferenças e discutam a importância de reconhecer e relatar outros possíveis sintomas referentes a esses locais incomuns de metástase.

5. Que tipo de imagem é utilizada para identificar CLI metastático?

O tipo de exames de imagem e varreduras utilizados para identificar o CLI metastático varia de acordo com a localização dos locais metastáticos. As opções de imagem disponíveis atualmente são as mesmas para câncer de mama ductal. Eles incluem tomografia computadorizada, varredura óssea, varredura FDG PET, varredura FES PET e ressonância magnética. A cintilografia óssea busca evidências de remodelação óssea, frequentemente observada nos locais de metástases ósseas. A tomografia por emissão de positrões com FDG utiliza a captação do metabolismo da glicose no corpo e é um método sensível para detectar, estadiar e monitorar os efeitos da terapia. Contudo, este exame pode ser menos sensível para detectar lesões do CLI quando comparado às lesões do CDI/TNE.[70] Tomografias computadorizadas, tomografias por emissão de positrões e/ou ressonância magnética podem ser utilizadas para identificar lesões no fígado, e a ressonância magnética pode ser usada para visualizar outras áreas, como o cérebro, para metástase.[71] Um novo agente radiofarmacêutico, F18 Fluroestradiol (FES), tem como alvo o receptor de estrogênio e pode ser usado em alguns casos para a imagem do câncer de mama ER+. Este agente de imagem foi aprovado pelo FDA especificamente para a imagem de câncer de mama recorrente ou metastático. Os exames com FES estão se mostrando úteis para visualizar tumores lobulares em certas partes do corpo, e outros usos dos exames com FES estão sendo estudados em ensaios clínicos.[72] Para garantir a precisão do exame com FES, os pacientes não devem estar em tratamento com Fulvestranto ou Tamoxifeno durante o teste. FES é menos eficaz na detecção de lesões no fígado.[73] A ressonância magnética de corpo inteiro está sendo investigada em estudos de pesquisa, pois pode ser valiosa para ajudar a visualizar o CLI quando os exames tradicionais de TC e PET de FDG não são úteis.[74]

6. Qual é a abordagem de tratamento padrão atual para CLI metastático?

Atualmente, o CLI metastático é tratado da mesma maneira que outros tipos de câncer de mama metastático, com base em seu subtipo. Pacientes com cânceres de mama metastáticos positivos para receptor hormonal recebem o mesmo tratamento, independentemente de terem CDI/TNE ou CLI metastático, onde drogas antiestrogênicas, terapias direcionadas e quimioterapia são tratamentos padrão. Em estudos limitados, inibidores de CDK4/6 e um tipo de quimioterapia se mostraram eficazes no tratamento de CLI, bem como para CDI/TNE.[75, 76] De maneira similar, pacientes com câncer de mama metastático HER2+ ou triplo negativo são tratados de acordo com as diretrizes de tratamento, independentemente de o paciente ter CLI ou CDI/TNE, usando terapia direcionada para HER2 e/ou quimioterapia. Em 2020, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) publicou os tipos de tratamento disponíveis para todos os subtipos de câncer de mama metastático.[77] Este recurso online é atualizado constantemente de acordo com as pesquisas em andamento sobre opções de tratamento.

7. A cirurgia do tumor primário deve considerar-se na doença metastática *de novo*?

A cirurgia do tumor primário em pacientes com doença metastática de novo é um tema controverso.[78] Um grande ensaio clínico randomizado realizado nos Estados Unidos concluiu que não há benefício geral de sobrevida em remover o tumor primário, mas é útil para o controle local das complicações do câncer, incluindo dor, infecções e prevenção de recorrência na mama.[79] Diversos estudos retrospectivos internacionais sugerem que a cirurgia do tumor primário em pacientes com doença metastática de novo pode trazer benefícios em relação à sobrevida, especialmente em casos de doença oligometastática óssea (cinco ou menos metástases em um único órgão).[80, 81] Contudo, essa é uma decisão pessoal que deve ser tomada em conjunto com a equipe clínica, considerando as circunstâncias individuais do paciente. É importante ressaltar que a cirurgia pode auxiliar no controle local de complicações da doença, como dor e infecções.

8. Biópsias são recomendadas em caso de doença metastática?

Quando possível (se o local metastático for acessível), é frequentemente recomendada a realização de biópsias para confirmar o diagnóstico de doença metastática distante. Uma biópsia pode determinar se o câncer mudou para outro subtipo (por exemplo, um câncer primário ER+ pode se tornar uma metástase ER-), o que pode ocorrer em aproximadamente 20% dos casos devido à resistência ao tratamento, e ajuda a determinar opções de tratamento futuras.[65] Tanto a colonoscopia quanto a endoscopia podem identificar metástases abdominais ou do cólon caso os sintomas não possam ser explicados por resultados de exames de imagem, e a amostragem do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou "punção lombar" pode auxiliar na confirmação do diagnóstico de CLI metastático ou de doença leptomeníngea, especificamente.[66]

9. O teste genômico (somático) pode ser benéfico em caso de CLI metastático?
Testes de biomarcadores podem realizar-se em tecidos de biópsias ou por meio de biópsia líquida (exame de sangue) para identificar mutações genômicas em tumores metastáticos, seja no momento do diagnóstico inicial ou durante a progressão da doença. A maioria dos tumores de CLI apresentam uma mutação genômica CDH1 para a qual atualmente não existe terapia-alvo. Cerca de 40% dos tumores lobulares apresentam mutação na enzima PI3 quinase (PIK3CA), para a qual há um tratamento direcionado aprovado: o alpelisibe para pacientes metastáticos ER+. Aproximadamente 5% dos tumores lobulares possuem mutações no gene HER2 (*ERBB2*), impactando a via HER2.[82]Atualmente, ensaios clínicos estão investigando o uso de Neratinib (um medicamento aprovado para cânceres de mama HER2+) no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático ER+, incluindo aqueles com CLI e mutações no gene *ERBB2*.[83], [84] Além disso, a análise de biomarcadores pode ser útil para determinar a resistência a antiestrogênios, como a detecção de mutações[85] no gene *ESR1*, responsável pela codificação do receptor de estrógeno. Outras mutações, como a mutação no gene *RB1*, também podem conferir resistência a inibidores de CDK4/6.[86] Estudos adicionais têm demonstrado que as metástases do CLI apresentam uma pontuação mais alta de carga mutacional tumoral (CMT) em relação ao CDI/TNE. Acredita-se que isso possa impulsionar o desenvolvimento de mais opções de tratamento utilizando inibidores de checkpoint imunológico. Atualmente, pacientes com doença metastática e uma alta carga mutacional tumoral são candidatos a tratamento com o inibidor de checkpoint imunológico pembrolizumabe.

10. Que outros exames diagnósticos são normalmente levados em consideração em casos de CLI metastático?
Marcadores tumorais no sangue, como CA15-3 ou CA27.29, são ocasionalmente utilizados para monitorar a progressão da doença metastática ou resposta ao tratamento.

11. Existem ensaios clínicos para CLI metastático?
Há diversos ensaios clínicos disponíveis para pacientes portadores de câncer de mama metastático, inclusive aqueles com tumores metastáticos ER+. Algumas dessas pesquisas clínicas podem apresentar subgrupos ou coortes lobulares de pacientes com CLI em sua análise final. Atualmente, há poucos ensaios clínicos que se dedicam *especificamente* ao tratamento do CLI metastático.[87] Existem alguns ensaios de imagem em andamento que incluem pacientes com câncer de mama lobular metastático, bem como ensaios europeus que estudam especificamente os efeitos do tratamento do CLI. Visite o site da LBCA para informações ensaios clínicos atualizados sobre CLI. Um dos desafios fundamentais para avaliação da eficácia dos ensaios clínicos em pacientes com carcinoma lobular metastático é a utilização dos critérios **RECIST** (critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos), que são exigidos na maioria dos estudos.[88] Em virtude do padrão difuso do carcinoma lobular invasivo, ele pode não formar uma massa palpável ou mensurável para acompanhamento, o que muitas vezes torna esses pacientes inelegíveis para muitos ensaios clínicos. Uma revisão recente revelou que pacientes com carcinoma lobular invasivo metastático são significativamente sub-representados em ensaios clínicos de câncer de mama.[89] Outro desafio significativo para condução de ensaios clínicos que incluem uma coorte de pacientes com carcinoma lobular invasivo metastático é a baixa porcentagem de pacientes com essa variedade de câncer em comparação com o carcinoma ductal invasivo. Portanto, é importante colaboração entre instituições e ensaios multicêntricos que incluam coortes lobulares para aumentar o número de pacientes lobulares em ensaios clínicos. A inscrição em ensaios clínicos pode ajudar a avançar a pesquisa e tem sido demonstrado que leva a uma sobrevida geral mais longa.[89]

Mais perguntas frequentes e recursos

1. Como posso explorar ensaios clínicos e estudos de pesquisa para obter mais informações sobre o CLI?
Existem diversas ferramentas e links disponíveis online que podem auxiliar na busca por estudos de pesquisa e ensaios clínicos, tais como Clinical Trials.gov, breastcancertrials.org* ou metastatic trials tool*. A maioria dos ensaios clínicos não é específica para o CLI, mas podem incluir ou ter uma coorte de pacientes com câncer de mama lobular. Há alguns estudos específicos de CLI listados no site da LBCA.

2. É possível consultar especialistas clínicos especializados em câncer de mama lobular?
Apesar de haver oncologistas que realizam pesquisas e estudos sobre o CLI, não há uma especialidade clínica exclusiva para o tratamento deste tipo de câncer. A LBCA também não recomenda provedores de saúde específicos ou instalações de tratamento, independentemente da especialização. A LBCA sugere que, se ainda não estiver recebendo cuidados em um dos Centros de Câncer Designados pelo National Cancer Institute (NCI) em todo o país, os indivíduos possam considerar buscar cuidados lá ou buscar segundas opiniões em um desses centros, se possível. Os Centros de Tratamento de Câncer que atendem um grande número de pacientes, tratam uma quantidade significativa de pacientes com câncer de mama lobular e são referência em pesquisas e tratamentos avançados contra o câncer.

3. Quando devo considerar uma segunda opinião?
Sempre há a opção de buscar uma segunda opinião, o que pode trazer tranquilidade e esclarecimento sobre informações de diagnóstico e tratamento. Buscar uma segunda opinião e o momento em que isso ocorrerá é uma decisão pessoal. A busca por uma segunda opinião pode ocorrer para obter aconselhamento de tratamento, interpretação de exames radiológicos e revisão de resultados de patologia. Com os avanços recentes na telemedicina, segundas opiniões virtuais podem ser viáveis. O National Cancer Institute oferece orientações valiosas para ajudar a decidir quando buscar uma segunda opinião.

4. Onde posso obter mais informações?
Visite o site da LBCA para obter mais informações e recursos: lobularbreastcancer.org. Por meio do nosso site e redes sociais, oferecemos uma plataforma para apresentação e discussão de pesquisas e descobertas atuais sobre o CLI, webinars, vídeos e blogs sobre tópicos relacionados ao CLI e treinamento em defesa de direitos, além de uma comunidade online para pessoas que receberam o diagnóstico ou convivem com o CLI. Também mantemos uma biblioteca de estudos atuais sobre o câncer de mama lobular, identificamos ensaios clínicos que incluem pacientes com CLI e fornecemos oportunidades e ferramentas para defesa de direitos dos pacientes e cuidadores, permitindo que aprendam a se tornar defensores do avanço da pesquisa, aumento da conscientização e educação sobre o CLI. A LBCA disponibiliza um kit de ferramentas de advocacy para este fim. Além disso, a LBCA mantém uma página no Facebook e oferece uma newsletter mensal à qual você pode se inscrever.

Atenção: ***Estas Perguntas Frequentes são exclusivamente para fins informativos e educacionais. As informações encontradas nestas páginas*** *ou vínculos jamais devem ser utilizadas para substituir aconselhamento médico profissional.*

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.