

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE MEDICINA**



**Trabajo Terminal**  
**Que para obtener el Diploma de Especialidad en:**  
**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**  
**PRESENTA:**  
**C. Marilyn Henkel Diaz**

**ASESOR DE TRABAJO TERMINAL:**  
**Dra. María Guadalupe Duarte Dueñas**

**Generalidades de cáncer de mama lobulillar**

**Mexicali, Baja California, Diciembre del 2023**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**

**FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI**

**COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



**“GENERALIDADES DE CÁNCER DE MAMA LOBULILLAR”**

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en**

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. MARILYN HENKEL DIAZ**

**Mexicali, B.C. Diciembre de 2023**

---

**Autorización del Trabajo Terminal  
Formato UABC insertar como imagen con las  
firmas**

**Firma de autoridades y alumno**

**DR. CLEMENTE HUMBERTO ZUÑIGA GIL  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA**

**DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIERREZ MANJARREZ  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DRA. MARIA GUADALUPE DUARTE ARENAS  
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA**

**DRA. ALICIA OROPEZA PRIETO  
PROFESOR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**DRA. ALICIA OROPEZA PRIETO  
ASESORA DE INVESTIGACIÓN**

**DRA. MARILYN HENKEL DIAZ  
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

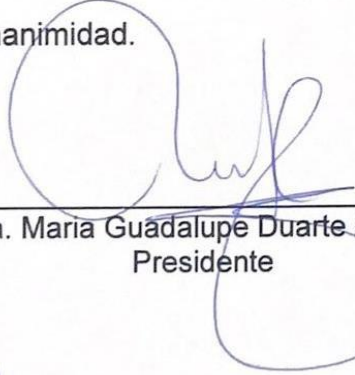



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**


**CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACIÓN DE LA FASE ESCRITA DEL  
TRABAJO TERMINAL**

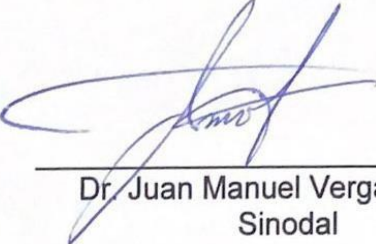
*Mexicali, B.C., a 10 de Noviembre de 2023.*

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del trabajo terminal titulado "Generalidades de cáncer de mama lobulillar", que para obtener el Diploma de **Especialidad en Ginecología y Obstetricia**, presenta el(la) C. Marilyn Henkel Díaz, una vez concluida la evaluación correspondiente, hemos resuelto aprobar por unanimidad.

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Maria Guadalupe Duarte Arenas  
Presidente

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Alicia Oropeza Prieto  
Secretario

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Arturo Herrera Cervantes  
Sinodal

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Juan Manuel Vergara Tellez  
Sinodal

## **INDICE**

Introducción	<b>1</b>
Epidemiología	<b>1</b>
Histología	<b>3</b>
Biología molecular	<b>4</b>
Presentación clínica y diagnóstico	<b>6</b>
Tratamiento quirúrgico	<b>8</b>
Cirugía después de terapia neoadyuvante	<b>10</b>
Radioterapia	<b>12</b>
Tratamiento sistémico	<b>13</b>
Pronóstico y respuesta al tratamiento	<b>15</b>
Conclusión	<b>16</b>
Bibliografía	<b>17</b>

---

## GENERALIDADES DE CANCER DE MAMA LOBULILLAR INVASOR

Las histologías más frecuentes en cáncer de mama son ductal y lobulillar. El carcinoma lobulillar invasor (CLI) es la segunda forma histológica más común de cáncer de mama. Según la Sociedad Americana del Cáncer, más de 180,000 mujeres en los Estados Unidos descubren anualmente que padecen un cáncer de mama invasivo. Alrededor del 10% al 15% de estos casos se tratan de cáncer de mama lobulillar invasor. Actualmente, el CLI se reconoce como una enfermedad biológicamente distinta del carcinoma ductal invasor (CDI) siendo el más común, con una patogénesis molecular única y consecuencias en el diagnóstico y tratamiento. Ejemplo de esto es la edad promedio de diagnóstico, la cual es 3 años mayor que el carcinoma ductal invasivo; generalmente se diagnostica en un estadio clínico más avanzado, con tumores de mayor tamaño e invasión linfática positiva de manera más frecuente. La bilateralidad en el carcinoma lobulillar es mas común que en otros subtipos, con un riesgo relativo de 1.6. La comprensión de estas diferencias es de suma importancia para adaptar las estrategias diagnóstico y tratamiento, así como características histológicas más importantes. <sup>1</sup>

### Epidemiología

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres del continente americano. Cada año se diagnostican aproximadamente más de 462.000 casos nuevos y casi 100,000 muertes por cáncer de mama. En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama supone el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer. De manera similar, entre las mujeres de Estados Unidos y Canadá, el 24% de los nuevos casos y el 14% de las muertes por cáncer son por cáncer de mama. En Estados Unidos durante el periodo de 1987 a 1999 se observó un incremento del 65% en la incidencia del carcinoma lobulillar, mientras que el carcinoma ductal sólo se incrementó en un 3% en el mismo periodo. A partir de 1999, las tasas de incidencia ajustadas por edad para ambos subgrupos disminuyeron de manera constante; específicamente, hubo una disminución promedio anual de 4.6% en el carcinoma lobulillar entre 1999 y 2004, con una caída mayor de 8.5%

---

en 2003. La disminución anual del carcinoma lobulillar fue menor en un 3.3% aproximadamente. Esta disminución se puede relacionar con la declinación acelerada de la terapia de reemplazo hormonal a partir del 2002, cuando se publicaron los resultados del Women's Health Initiative (WHI). Se espera que para el 2030 se produzca una incidencia del cáncer de mama en países de América, con unos 572,000 casos nuevos y unas 130,000 muertes. El aumento de nuevos casos y muertes en América Latina y el Caribe será casi el doble que en los Estados Unidos y Canadá. El cáncer de mama, desde el 2006, ocupa el primer lugar en México como causa de muerte por cáncer en las mujeres. Es la segunda causa de muerte en mujeres de 30 a 54 años y afecta a todos los grupos socioeconómicos. Las tasas de mortalidad en México muestran un aumento notorio en las últimas cinco décadas. Entre 1955 y 1960, la tasa era alrededor de dos a cuatro muertes por 100,000 mujeres. Luego se elevó de manera sostenida en las mujeres adultas de todas las edades hasta alcanzar una cifra cercana a 9 por 100000 para la mitad de la década de 1990 y se ha mantenido más o menos estable desde entonces. Se estima un incremento cercano a 16,500 nuevos casos anuales para 2020. <sup>1</sup>

De acuerdo con The Global Cancer Observatory, se diagnosticaron 105,963 nuevos casos de cáncer en México en mujeres de todas las edades, de los cuales 29,929 (28.2%) casos corresponden a pacientes con cáncer de mama, posicionándose en el primer lugar a nivel nacional. Registrándose 7931 (8.8%) muertes por cáncer de mama en dicho periodo. <sup>2</sup>

La edad promedio de diagnóstico de la CLI es de 57 años. Los factores de riesgo incluyen la edad de la menarca, la edad en el primer embarazo a término y el uso de terapia hormonal sustitutiva, enfatizando el papel de la exposición estrogénica en la patogénesis. En el carcinoma lobulillar, los receptores hormonales positivos se encuentran más frecuentemente expresados, por lo que se puede inferir que los factores de riesgo relacionados con la exposición hormonal se encuentran más frecuentemente asociados con este subtipo histológico en relación con el ductal, lo cual se corrobora con múltiples ensayos clínicos donde se ha reportado un riesgo relativo en usuarias actuales de terapia de reemplazo hormonal para el desarrollo de carcinoma ductal de 1.63 y para el

---

carcinoma lobulillar de 2.25. La incidencia del CLI en el mundo occidental generalmente refleja tendencias en el uso de la terapia de reemplazo hormonal, con un fuerte aumento entre 1975 y 2000 y una disminución entre 2000 y 2004, pero ahora en aumento desde 2005. Un metaanálisis de 85 estudios mostró una asociación mayor entre el inicio temprano de la menarca cuando se compara al lobulillar versus el carcinoma ductal de la mama; al mismo tiempo, la edad avanzada de la menopausia incrementó el riesgo de carcinoma lobulillar en 3.6% por año de retraso en menopausia contra en 2.6% para el carcinoma ductal. [3-5](#)

El CLI hereditario es poco común, pero puede verse como un tumor secundario en familias con síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario, causado por una mutación de la línea germinal en el gen supresor de tumores, CDH1. Este gen codifica para la proteína E-cadherina, que mantiene la integridad del tejido y la adhesión célula-célula, controla la proliferación celular y la capacidad de invasión. La pérdida de la expresión de esta proteína se encuentra en la mayoría de los carcinomas lobulillares de la mama, y la expresión no se encuentra afectada en el carcinoma ductal de la mama. El gen CDH1 fue conocido inicialmente como un gen de susceptibilidad en el cáncer gástrico de tipo difuso; en este contexto, se ha observado una similitud entre las características patológicas del cáncer gástrico difuso con el carcinoma lobulillar de la mama, como la permeación de la mucosa y pared de células en anillo de sello dispersos o pequeños conglomerados en un patrón de crecimiento infiltrativo. De otro modo, el CLI es responsable de una minoría de cánceres asociados con genes de susceptibilidad conocidos, que comprenden menos del 10% de los cánceres en pacientes con mutaciones BRCA2 y menos del 5% de los cánceres en pacientes con mutaciones BRCA1 o TP53. [5](#)

## **Histología**

El CLI clásico se caracteriza histológicamente por células típicamente pequeñas, monomórficas, carentes de cohesión, con un núcleo redondo y ovoide y un escaso citoplasma. En algunas ocasiones, puede presentar una inclusión intracitoplasmática de

---

mucina, que puede ser lo suficientemente grande para formar una célula de apariencia en anillo de sello. El patrón de crecimiento en el carcinoma lobulillar clásico es a través de la infiltración de células individuales o grupos de células a través del estroma, con una respuesta inflamatoria del huésped limitada. Las células tumorales generalmente se encuentran en un patrón concéntrico alrededor de los conductos o estructuras normales. La pérdida observada de tinción con membranas de E-cadherina por inmunohistoquímica puede ser un complemento útil para confirmar el diagnóstico. También se han descrito varias formas no clásicas de CLI, que se distinguen por la morfología (alveolar, sólido, disperso, trabecular y mixto) y la citología (apocrina, pleomórfica, anillo de sello, histiocitoide y tubulolobular). Estas variantes presentan las características citológicas típicas del CLI clásico, pero muestran diferentes patrones de crecimiento. La variante pleomórfica es la más agresiva del CLI exhibe mayor atipia, pleomorfismo nuclear y mitosis frecuentes, con grados variables de diferenciación apocrina e histiocitoide. Las células del carcinoma lobulillar sólido y alveolar conservan su tamaño pequeño, regular, falta de cohesión, y se encuentran dispuestas en hojas (patrón sólido) o en agregados de al menos 20 células (alveolar) en lugar de una sola línea de células. El patrón sólido también puede ser más frecuentemente pleomórfico y con índice mitótico más elevado en relación con el patrón clásico. La neoplasia lobulillar asociada (NL), que se refiere a las lesiones lobulillares proliferativas no invasoras que incluyen hiperplasia lobulillar atípica y carcinoma lobulillar in situ (CLIS), se observa en más del 50% de los CLI clásicos. La incidencia reportada de NL pura varía de 0.5 % a 4%, y típicamente se presenta en mujeres más jóvenes que el CLI. [6](#)

La NL se considera un factor de riesgo para el desarrollo posterior de carcinoma invasor del tipo ductal o lobulillar. El aumento del riesgo varía de 1% a 2% por año y se confiere por igual a ambas mamas. [7](#)

## **Biología molecular**

La carcinogénesis del carcinoma lobulillar clásico está regulada en la mayoría de los casos por mecanismos hormonales. Aproximadamente el 95% de los CLI expresan

---

receptores de estrógeno (RE), y del 60 al 70% expresan receptores de progesterona (RP) y se clasifican en gran parte como luminales A, aunque esta proporción es menor en las variantes más agresivas, con tasas más bajas de positividad de RE observadas en CLI variante pleomórficas. En el patrón alveolar, el 100% de los casos expresan receptor de estrógenos, que contrasta con la expresión en el patrón pleomórfico, de solo 10-76%. Los biomarcadores asociados a un mal comportamiento clínico, como HER2, p53 y marcadores basales o mioepiteliales (citoqueratinas 14 y 5/6, receptor del factor de crecimiento epidérmico, actina de músculo liso y p63), raramente se encuentran expresados y el índice de proliferación (medido por la tinción de Ki67) es generalmente bajo, traduciendo una baja cuenta mitótica, lo que contribuye a la reducción de la respuesta a quimioterapia. Por otro lado, el patrón pleomórfico presenta más frecuentemente amplificación del HER2 (80% de los casos), pérdida de la expresión p53, y el índice de proliferación generalmente es alto. La pérdida de la expresión de E-cadherina es la característica distintiva observada sistemáticamente en el CLI, demostrada en hasta el 90% de los casos, y se cree que desempeña un papel crucial en la patogénesis. La E-cadherina es un factor dependiente del calcio, proteína transmembrana involucrada en uniones de tipo adherente entre las células epiteliales, cuya pérdida predispone a la proliferación neoplásica. La E-cadherina es la encargada de mantener la viabilidad de la célula, pues cuando existe una pérdida de adhesión, la célula inicia un proceso de muerte celular programada. La falta de expresión de la E-cadherina provoca una resistencia a la apoptosis de manera intracelular y permite que la célula sobreviva independientemente de su adhesión al tejido epitelial circundante. La pérdida de la expresión de la E-cadherina también se asocia con el proceso de transición epitelio-mesénquima, donde las células pierden la polaridad y la adhesión para incrementar la capacidad de migración e invasión del tumor primario y permitir la diseminación. La disregulación de E-cadherina resulta de mutaciones somáticas en el gen CDH1, reportada en 30-80% de los CLI. Sin embargo, la positividad de E-cadherina no excluye, por sí misma, una neoplasia lobular, y no todas los CLI albergan mutaciones de CDH1. En el estudio Análisis del genoma del cáncer, las mutaciones en varios genes clave se encontraron con mayor frecuencia en el CLI en comparación con el CDI, incluyendo CDH1 (63% en CLI vs 2% en CDI), siendo el de mayor incidencia. Por el

---

contrario, las mutaciones de GATA3 se enriquecieron en el CDI (5% en CLI vs 13% en CDI).[8-10](#)

### **Presentación clínica y diagnóstico**

El CLI puede plantear un desafío diagnóstico debido a su patrón de crecimiento intrínsecamente insidioso e infiltrante. Crecimiento indolente y el patrón de crecimiento infiltrativo, el carcinoma lobulillar no siempre se puede detectar como una masa palpable y puede ser extremadamente difícil de diagnosticar en una mamografía. Si bien algunos pacientes presentan un tumor palpable mal definido, otros pueden mostrar solo engrosamiento de la piel o nodularidad difusa, o la enfermedad puede ser clínicamente oculta. En consonancia con su fenotipo indolente, el CLI no se asocia frecuentemente con calcificaciones y tienen una desconexión innata en el patrón de crecimiento. Como tal, el CLI con frecuencia muestran una apariencia radiológica dispersa, en comparación con el CDI; en el CLI suelen ser más ocultas desde el punto de vista mastográfico, con una sensibilidad tan baja como del 57% al 76% y las tasas de falsos negativos tan altas como el 25%. Una revisión realizada en Suecia encontró que sólo el 53% de los casos de carcinoma lobulillar se encontró una opacidad espiculada; en 16%, distorsión de la arquitectura; en 7%, opacidad pobremente definida; en 4%, asimetría en el parénquima, y en 16% de los casos, los hallazgos mastográficos fueron normales o con cambios benignos. Las microcalcificaciones fueron raras y las alteraciones a la exploración física se encontraron en el 89% de los casos. Estos tumores también tienden a estar poco circunscritos, lo que puede limitar la precisión del ultrasonido (US) en ambas mamas y en la valoración de la región axilar. La sensibilidad de la aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido de los ganglios linfáticos en el CLI es baja, se informa que es inferior al 40% en casos de CLI puro. [11](#)

La utilidad de la Resonancia Magnética (RMN) preoperatoria en el estudio y la estadificación de los cánceres lobulillares sigue siendo controvertida, con datos mixtos sobre las tasas resultantes de mastectomía o reexcisión después de la conservación de la mama. [12](#)

---

En cuanto al PET/CT, Jung y colaboradores compararon la actividad metabólica medida por la captación de fluorodesoxiglucosa (FDG), medida por el SUVmax (por sus siglas en inglés, standardized uptake value) y su asociación con factores pronósticos histopatológicos e inmunohistoquímicos en el carcinoma lobulillar para encontrar las diferencias en relación con el carcinoma ductal. Entre sus resultados se encontró que el carcinoma lobulillar presentaba una captación disminuida, con SUVmax de  $1.99 \pm 1.72$  en comparación con el SUVmax de  $3.91 \pm 3.99$  en el carcinoma ductal, lo cual se puede explicar por el patrón de crecimiento difuso, baja densidad tumoral y disminución de la proliferación celular.<sup>19</sup> Koolen y su grupo evaluaron la asociación entre las características histopatológicas del cáncer de mama y la captación de glucosa expresada en SUVmax y de esta manera, predecir la respuesta a quimioterapia mediante PET/CT. Los autores encontraron que en el carcinoma ductal se puede predecir la respuesta a quimioterapia en el 97% de las pacientes versus en el 74 % de aquéllas que tenían carcinoma lobulillar; también demostraron la asociación que existía entre la expresión de Ki 67 y respuesta: encontraron que en 4% de los tumores lobulillares que tenían Ki 67 bajo, la posibilidad de monitorizar la respuesta disminuía a 56%; ésta se relacionó con la disminución en la captación de FDG, con un SUVmax en el lobulillar de 4.6 versus 7.1 en el carcinoma ductal ( $p= 0.0011$ ). [12](#)

Las directrices de la American Joint Committee on Cancer (AJCC TNM) se usan para clasificar todos los cánceres de mama, independientemente de la histología. La evaluación de la categoría de tamaño de tumor (T) puede ser más complicada en el CLI, que a menudo se presentan de forma multifocal o multicéntrica. En tales casos, la categoría T se basa en el tamaño de la lesión más grande, no en una suma aditiva de tumores múltiples. Muchos estudios, incluido un extenso análisis de registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER por sus siglas en inglés) de 263,408 pacientes con CDI o CLI, informan que los pacientes con CLI tienen más probabilidades de presentar tumores que miden más de 2 cm en el momento del diagnóstico, en comparación con los CDI. También está bien documentado que la histología lobulillar invasora es un factor predictivo independiente de la probabilidad de micrometástasis nodales, se cree que es otra demostración de la biología oculta

---

subyacente. Finalmente, aunque la enfermedad metastásica se presenta con mayor frecuencia en los huesos, los pulmones y el sistema nervioso central, el CLI muestran una predilección fascinante por las metástasis gastrointestinales, peritoneales y ováricas. La expresión abrumadoramente positiva de RE de los CLI también resulta en un desarrollo más frecuente de metástasis tardías.<sup>13</sup>

El enfoque contemporáneo y multidisciplinario para el tratamiento del cáncer de mama incluye cirugía, radioterapia (RT), y terapia sistémica. Si bien los conceptos generales de tratamiento son comunes entre todos los tipos de cáncer de mama, el fenotipo en gran parte es positivo de RE de los CLI, lo cual es fundamental para los principios de manejo y las respuestas observadas.<sup>14</sup>

La cirugía y la RT proporcionan control locorregional. El de la cirugía, independientemente de la histología, está determinado por la etapa clínica en el momento de la presentación. Un cáncer operable puede abordarse con cirugía inicial si es posible, o someterse a cirugía después de la terapia neoadyuvante preoperatoria, si corresponde.<sup>14</sup>

### **Tratamiento quirúrgico**

Los pacientes con cáncer de mama en etapa temprana son generalmente candidatos para una cirugía inicial, ya sea con cirugía conservadora (cuadrantectomía o segmentectomía) o con mastectomía. La cirugía conservadora involucra una cuadrantectomía con márgenes negativos seguidos de RT. Los factores que determinan la elegibilidad para cirugía conservadora se comparten entre CLI y CDI. Para ser un candidato para cirugía conservadora, los pacientes deben tener tumores que se pueden extirpar con márgenes negativos y una cosmética aceptable y deben poder recibir RT a partir de entonces. En consecuencia, las contraindicaciones para la cirugía conservadora incluyen cánceres con tumores demasiado grandes o difusos para un resultado oncológico y cosmético aceptable. Además, cualquier circunstancia actual o anterior que impida la radiación de la mama, como un antecedente de radiación previa en la pared

---

torácica, enfermedad del tejido conectivo o enfermedad vascular del colágeno y el primer trimestre de embarazo, también son contraindicaciones. Por lo general, la determinación de si la paciente es candidata o no a cirugía conservadora se puede realizar con más del 95% de precisión mediante el examen clínico y la MG. La mastectomía está indicada para pacientes con contraindicaciones para cirugía conservadora, y para aquellos que prefieren la mastectomía.<sup>14-15</sup>

Varios ensayos aleatorios con seguimiento a largo plazo han demostrado tasas similares de recidiva locorregional (RLR) y supervivencia con cirugía conservadora y mastectomía para el cáncer en etapa temprana. La supervivencia a largo plazo también se muestra equivalente al uso de cirugía conservadora o mastectomía entre una población de pacientes con CLI, pero depende de la obtención de márgenes negativos. Esto es particularmente cierto en la era contemporánea de terapias sistémicas cada vez más adaptadas a la biología del tumor, que se sabe que reducen aún más las tasas de RLR.<sup>16</sup> El patrón de crecimiento infiltrativo innato del CLI y la difícil evaluación preoperatoria de la extensión de la enfermedad históricamente han llevado a los cirujanos a cuestionar la viabilidad de la cirugía conservadora. Se han informado resultados mixtos; algunos estudios no demuestran un aumento significativo en las reexcisiones para lograr márgenes negativos, mientras que otros han encontrado una asociación con márgenes de cirugía conservadora positivos, y una mayor probabilidad de reoperación para obtener márgenes negativos en el CLI. A pesar de estos diversos hallazgos, cuando se obtienen márgenes negativos, los pacientes con CLI no son más propensos a experimentar RLR después de cirugía conservadora, con tasas contemporáneas que van del 3.1% al 5.7%. Según lo definido por las recientes directrices de consensos, los márgenes "negativos" se definen como la ausencia de tinta en el margen e incluyen un análisis de subconjunto que no muestra beneficios en un margen más amplio para el CLI.<sup>17-19</sup>

El abordaje quirúrgico de la axila se comparte de manera similar entre el CLI y el CDI, aunque los datos sobre los patrones de compromiso ganglionar en el CLI varían, y algunos estudios no informan diferencias en la probabilidad de afectación axilar cuando se comparan con el CDI y otros informan una mayor probabilidad de afección ganglionar.

---

Sin embargo, se ha demostrado que la histología lobulillar predice de forma independiente la enfermedad micrometastásica, compatible con la biología de la enfermedad.[20-23](#)

La biopsia de ganglio centinela (BGC) es el método estándar de evaluación axilar para pacientes con ganglios negativos y es igualmente factible tanto en CLI como en CDI. Las indicaciones para la disección radical de axila (DRA) en pacientes con ganglios clínicamente negativos han evolucionado durante la última década, una decisión relacionada tanto con la carga nodal como con la cirugía de mama que se estaba realizando. Los pacientes clínicamente con ganglios negativos (cN0) con una BGC negativa no requieren DRA. Entre las mujeres que se sometieron a cirugía conservadora, el ensayo ACOSOG Z0011 demostró tasas bajas de RLR y una supervivencia similar con BGC sola en comparación con la DRA entre pacientes en estadio temprano, pacientes con cN0 que tenían de 1 a 2 ganglios linfáticos centinelas positivos. El ensayo informó resultados similares para pacientes con enfermedad micrometastásica en 1 a 2 ganglios centinelas, pero también incluyó pacientes con mastectomía.<sup>22, 23</sup> El ensayo AMAROS mostró de manera similar la no inferioridad de la BGC y la RT axilar en comparación con la DRA en pacientes con 1 a 2 ganglios centinelas positivos con cirugía conservadora o mastectomía. Estos ensayos contemporáneos han permitido la omisión segura de la DRA en pacientes seleccionados sin comprometer los resultados a largo plazo.[24-26](#)

Los pacientes clínicamente con ganglios positivos deben tener una confirmación por biopsia: ya sea por aspiración con aguja fina (BAAF) y/o biopsia con aguja de corte.[27-28](#)

### **Cirugía después de la terapia de neoadyuvante**

Los pacientes con cánceres localmente avanzados generalmente deben recibir terapia neoadyuvante antes de proceder a la cirugía. Este enfoque ofrece una oportunidad para reducir el estadio de la enfermedad localmente avanzada sin comprometer la supervivencia y permite la cirugía conservadora en más pacientes que de otro modo

---

necesitarían una mastectomía radical. La terapia neoadyuvante también reduce la necesidad de DRA y proporciona información sobre la quimiosensibilidad del tumor in vivo.[29-30](#)

Los pacientes con CLI son significativamente menos propensos que aquellos con CDI a experimentar una respuesta patológica completa (RPc) a la quimioterapia neoadyuvante (QTN), que varía de 0% a 11%. En un metanálisis que incluye 1764 casos de CLI y 12,645 de CDI, estos últimos tuvieron una tasa de RPc significativamente mayor (OR 3.1) y capacidad para someterse a cirugía conservadora (OR 2.1). Esto es consistente con la creciente evidencia de que la biología del tumor es el principal determinante de la respuesta a QTN. La alta positividad de RE y las bajas tasas de proliferación en el CLI predisponen a una respuesta menor, una tendencia observada en la mayoría de los cánceres de mama con RE positivo, independientemente de la histología. Notablemente, a pesar de tener una respuesta reducida a la QTN, las pacientes con CLI tratadas con cirugía conservadora tienen tasas de RLR muy bajas y no tienen desventajas de supervivencia cuando se comparan con todas las personas que reciben QTN y después se realiza la cirugía conservadora. Datos recientes sugieren que, aunque las tasas generales de RPc son bajas en los CLI después de la QTN, la falta de expresión del receptor de progesterona (RP) y la diferenciación deficiente pueden identificar a las personas con mayor probabilidad de beneficio.[31-32](#)

Un área de creciente interés es el manejo de la axila después de la QTN, con un estudio prospectivo reciente que demuestra evitar la DRA en el 48% de los pacientes con ganglios positivos con biopsia demostrada que bajaron a cN0 después de la QTN y se resecaron al menos 3 ganglios centinelas negativos. Se están realizando varios ensayos para investigar más a fondo estos enfoques y para documentar el control locorregional a largo plazo. Como los CLI constituirán pequeños subconjuntos de estos estudios, es poco probable que las recomendaciones para el manejo de la axila difieran entre CDI y CLI.[33-](#)

Dada la conocida naturaleza rica en RE de la mayoría de los CLI y los resultados favorables en pequeños estudios retrospectivos, existe un interés creciente en la terapia endocrina neoadyuvante (TEN) para el CLI. En un estudio, se utilizó letrozol neoadyuvante durante 3 o más meses en 61 mujeres posmenopáusicas con cáncer localmente avanzado, después de lo cual se procedió a la cirugía o se continuó con letrozol si los tumores seguían siendo demasiado grandes para la cirugía. En el momento de la publicación, aunque no se observaron RPc, la reducción media en el volumen del tumor fue del 66%, y la tasa de éxito de la cirugía fue del 81% entre 31 pacientes que se habían sometido a cirugía.<sup>35</sup> El ensayo PROACT demostró que los inhibidores de la aromatasa (IA) eran tan efectivos como el tamoxifeno para la reducción del tumor en mujeres posmenopáusicas con enfermedad RE-positiva.<sup>36</sup> El ensayo IMPACT mostró resultados similares, asignó al azar a los pacientes a tamoxifeno neoadyuvante, anastrozol o ambos, con tolerancia y eficacia equivalentes, pero fue incapaz de predecir el resultado.<sup>37</sup> Más recientemente, el ensayo ACOSOG Z1031 asignó al azar a pacientes en estadio clínico II-III con RE-positivo a 1 de 3 regímenes TEN y encontró mejoras marcadas en los resultados quirúrgicos después de TEN, con los resultados más favorables en tumores luminal A.<sup>38</sup> De relevancia incluyen el ensayo ALTERNATE, que asigna al azar a mujeres con cáncer RE-positivo a anastrozol o fulvestrant o una combinación, y el ensayo PELOPS, que evaluará la respuesta al tratamiento preoperatorio de la terapia endocrina activa con o sin la adición de palbociclib entre pacientes con CLI.<sup>39</sup>

## **Radioterapia**

La cirugía conservadora por definición incluye: lumpectomía (cuadrantectomía) con margen negativo seguida de RT adyuvante. La RT adyuvante de toda la mama reduce el riesgo tanto de RLR como de la muerte por cáncer de mama después de cirugía conservadora. Puede indicarse una irradiación nodal regional adicional para las personas con ganglios linfáticos afectados o características de alto riesgo. Cabe destacar que la omisión de la RT puede considerarse en mujeres ancianas con tumores RE positivos en estadio temprano, con pequeños aumentos en el riesgo absoluto de RLR pero sin

---

diferencias en la supervivencia sin mastectomía, la supervivencia específica de la enfermedad o la supervivencia global (SG).<sup>40</sup>

La irradiación parcial acelerada de la mama (IPAM) es una técnica más nueva que involucra una RT más enfocada en dosis más altas en un lapso de tiempo más corto. En particular, la reciente actualización de la guía de la Sociedad Americana de Radio-Oncología clasifica la histología lobulillar para el uso "preventivo" de IPAM fuera de un ensayo clínico. Los pacientes seleccionados pueden beneficiarse del uso de la RT después de una mastectomía simple inicial, determinada por la consideración de depósitos nodales macrometastáticos, el tamaño grande del tumor y las características de la enfermedad de alto riesgo. Al igual que en los ensayos quirúrgicos, los pacientes con CLI constituyen una minoría en los ensayos de RT. Un estudio SEER que incluyó a 12,703 pacientes con CLI tratados de 2004 a 2009, de los cuales el 26% tenía una indicación definitiva para la RT posterior a la mastectomía, encontró una mejor supervivencia a 5 años específica del cáncer de mama de 80.9% a 84.7% (P=0 .0003) entre los pacientes con CLI, un beneficio en la misma medida que CDI. Estos datos respaldan la consideración continua de la RT utilizando criterios existentes, independientemente de la histología. Las implicaciones de los márgenes en la mastectomía siguen siendo controvertidas entre los Radio-oncólogos, sin datos que apoyen un beneficio definitivo de la RT después de la mastectomía por adelantado con márgenes cercanos. Las consideraciones de RT en pacientes que se someten a terapia neoadyuvante preoperatoria seguida de cirugía están relacionadas de manera similar con la carga nodal, el tamaño del tumor y las características de alto riesgo, además de la respuesta de la enfermedad a la terapia neoadyuvante.<sup>41</sup>

### **Tratamiento sistémico**

La terapia adyuvante sistémica es impulsada en gran medida por la biología del tumor, en lugar de la histología. En general, los pacientes con cánceres con receptores hormonales positivos reciben terapia endocrina, aplicable a la gran mayoría de los CLI. La quimioterapia (QT) se ofrece para el cáncer localmente avanzado y se considera para

---

el cáncer en etapa temprana con características de alto riesgo, como tamaño tumoral grande, afectación nodal, alto grado, altas puntuaciones de recurrencia de 21 genes y biología de tumores más agresiva, incluyendo inmunofenotipo triple negativo y estado de receptor HER2 positivo. Aunque la positividad de HER2 es rara en la mayoría de los CLI, se expresa en exceso en hasta el 80% de los CLI variantes pleomórficas, que comprenden un subconjunto de pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de la terapia dirigida contra el HER2.<sup>42-43</sup>

Las terapias sistémicas contemporáneas tienen un gran impacto tanto en el control locorregional como en el control de enfermedad a distancia, y la biología de la enfermedad determina la eficacia de varias terapias. Se informan tasas bajas de recidiva local (aproximadamente el 3%) con un seguimiento de 12 años entre los pacientes con RE positivos que reciben terapia endocrina. Los ensayos aleatorizados han demostrado una respuesta medible en el CLI al tratamiento hormonal y quimioterapia. Estos estudios incluyen pacientes con tumores RE-positivos y RE-negativos, y el estado del receptor hormonal es evidentemente el principal determinante de la respuesta. Curiosamente, los estudios sobre la utilidad de Oncotype Dx en el CLI han demostrado que estos, rara vez (menos del 2%) tienen una alta puntuación de recurrencia, en comparación con las tasas que se aproximan al 20% en CDI. El apoyo a la terapia endocrina adyuvante proviene de ensayos que demuestran una reducción significativa en el riesgo de recurrencia a los 15 años, resumido en un metanálisis del Grupo Colaborativo de los primeros Ensayos sobre el Cáncer de Mama. Aunque los estudios específicos del CLI siguen siendo limitados, algunos datos sugieren un mayor beneficio con el uso de IA en comparación con el tamoxifeno. En un análisis retrospectivo del ensayo BIG 1-98, se observó un mayor beneficio con letrozol que con tamoxifeno entre los CLI, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 82% con letrozol versus 66% con tamoxifeno a los 8 años de seguimiento y una SG del 89% con letrozol frente al 74% con tamoxifeno. A la inversa, el ensayo Multinacional Adyuvante con Tamoxifeno y Exemestano, que aleatorizó a los pacientes a exemestano solo, o un "cambio temprano" de tamoxifeno durante un total de 5 años, mostró una eficacia similar de ambos regímenes para CDI y CLI. Hubo evidencia de un efecto del contenido de RE, con el beneficio de la monoterapia para pacientes ricos

---

en RE, en comparación con el beneficio del tratamiento secuencial de pacientes con RE pobre, independientemente de la histología. [44](#)

No hay ensayos aleatorios que examinen los regímenes de quimioterapia adyuvante específicamente en el CLI. Aunque los análisis retrospectivos no muestran ninguna razón definitiva para negar la quimioterapia adyuvante a los pacientes con CLI que de otra manera cumplen con las indicaciones para el tratamiento, la respuesta limitada del CLI variante clásica a la quimioterapia en el entorno neoadyuvante sugiere una baja quimiosensibilidad. En un estudio retrospectivo de 3685 pacientes posmenopáusicas con CLI y 19,609 pacientes postmenopáusicas con CDI, tratados con tratamiento hormonal adyuvante solo o con tratamiento hormonal y quimioterapia, la supervivencia a 10 años entre los pacientes con CLI fue del 68% con tratamiento hormonal solo y del 66% con terapia de combinación (P= .45), lo que sugiere un beneficio limitado de la quimioterapia en pacientes con CLI que ya reciben terapia hormonal. Sin embargo, la quimioterapia puede ser más valiosa para la minoría de los CLI con subtipo RE negativo o HER2 positivo. En un análisis retrospectivo de un subconjunto del ensayo adyuvante de Herceptin fase III de pacientes con tumores HER2 positivos, hubo un beneficio similar después de 1 año de uso de trastuzumab entre CLI y CDI ([HR] 0.63 vs 0.77, P= .49) a los 4 años de seguimiento. Actualmente, se recomienda el tratamiento estándar con trastuzumab adyuvante para el CLI positivos para HER2. [45-46](#)

### **Pronóstico y respuesta al tratamiento**

A pesar de las características clinicopatológicas de buen pronóstico, como la presencia de receptores hormonales positivos, bajo grado histológico, bajo índice de proliferación y negatividad del HER2 presentes en la histología lobulillar en comparación con los carcinomas ductales, no es claro el impacto en la supervivencia, pues hasta el momento los resultados oscilan entre pronósticos más deletéreos, pronósticos similares y desenlaces favorables. Por otro lado, también se ha encontrado diferencia en el patrón de metástasis: en el tipo lobulillar predominan los sitios múltiples, 25 vs 15.8%, y con predominio en hueso, peritoneo, ovario, tubo digestivo y piel. Cuando se ha analizado la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se ha encontrado una menor probabilidad de

---

respuestas patológicas completas, 3% contra 15%; mayor probabilidad de enfermedad ganglionar metastásica, 41% versus 26% (más de 3 ganglios). Este mismo estudio demostró que a pesar de que este tipo histológico se asoció con una menor respuesta patológica completa, el pronóstico a largo plazo en la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia fue mayor en el subgrupo de carcinoma lobulillar. [46](#)

## **CONCLUSIÓN**

El carcinoma lobulillar invasor es la segunda histología más frecuente en el cáncer de mama, debido a su menor incidencia existen pocos datos sobre sus características biológicas y desenlace clínico. Por lo antes mencionado, existen pocos estudios por lo que las implicaciones pronósticas de sus características permanecen controversiales, y se requieren análisis de series más largas e incluir un mayor número de pacientes con el objetivo de poder conocer cada una de sus características clínico-patológicas en particular, y que hacen que se comporte de una manera diferente a la histología ductal. Debido a que el comportamiento de CLI es diferente se propone adaptar las guías de diagnóstico y tratamiento, para realizar un manejo más personalizado de cada caso que presenta esta histología.

---

## Referencias bibliográficas

1. Grajales, E. G., Cazarez, C., Diaz, L., & De Alba, V. (2014). Factores de riesgo para el cancer de mama en Mexico: revision de estudios en poblaciones mexicanas y Mexico-americanas. *CES Salud Publica*, 5(1), 50-58.
  2. International Agency for Research on Cancer. (2021, marzo). *Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence in Mexico*. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
  3. Cardenas, J, et al. (2019). *Consenso Mexicano sobre diagnostico y tratamiento del cáncer mamario* (Octava Revisión). Masson Doyma Mexico.
  4. International Agency for Research on Cancer. (2018). *Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018*. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
  5. *Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts*. (2021). SEER. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
  6. Rakha, E. A., & Ellis, I. O. (2014). Lobular breast carcinoma and its variants. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 27(1), 49-61. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2013.12.009>
  7. Kotsopoulos, J., Chen, W. Y., Gates, M. A., Tworoger, S. S., Hankinson, S. E., & Rosner, B. A. (2014). Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurse's health study. *Breast Cancer Research*, 12(6), 1-11. <https://doi.org/10.1186/bcr2790>
  8. Ciriello, G., Gatzka, M. L., & Beck, A. H, et al. (2016). Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. *Cell Press*, 163(2), 506-519. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.033>
  9. Christgen, M., Steinemann, D., Kühnle, E., Länger, F., Gluz, O., Harbeck, N., & Kreipe, H. (2016). Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. *Pathology - Research and Practice*, 212(7), 583-597. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2016.05.002>
  10. Desmedt, C., Zoppoli, G., & Gudem, G. (2016). Genomic characterization of primary invasive lobular breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34(16), 1872-1881. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0334>
  11. Topps, A., Clay, V., Absar, M., Howe, M., Lim, Y., et al. (2014). The sensitivity of pre-operative axillary staging in breast cancer: Comparison of invasive lobular and ductal carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 40(7), 813-817. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.026>
-

12. Houssami, N., Turner, R., & Morrow, M. (2015). Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer. *Annals of Surgery*, 257(2), 249-255. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31827a8d17>
  13. Wasif, N., Maggard, M. A., Ko, C. Y., & Giuliano, A. E. (2014). Invasive Lobular vs. Ductal Breast Cancer: A Stage-Matched Comparison of Outcomes. *Annals of Surgical Oncology*, 17(7), 1862-1869. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0953-z>
  14. Gainer, S. M., Lodhi, A. K., Bhattacharyya, A., Krishnamurthy, S., et al. (2015). Invasive lobular carcinoma predicts micrometastasis in breast cancer. *Journal of Surgical Research*, 177(1), 93-96. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.03.014>
  15. Truin, W., Roumen, R. M., Siesling, S., van der Heiden-van der Loo, et al. (2016). Sentinel Lymph Node Biopsy and Isolated Tumor Cells in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 16(4), e75-e82. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.03.007>
  16. Darby, S., McGale, P., & Correa, C. (2014). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*, 378(9804), 1707-1716. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61629-2)
  17. Davies, C., Godwin, J., & Gray, R. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 378(9793), 771-784. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60993-8)
  18. Metzger-Filho, O., Procter, M., de Azambuja, E., Leyland-Jones, B., Gelber, et al. (2013). Magnitude of Trastuzumab Benefit in Patients With HER2-Positive, Invasive Lobular Breast Carcinoma: Results From the HERA Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 31(16), 1954-1960. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.2440>
  19. Biglia, N., Maggiorotto, F., Liberale, V., Bounous, V., Sgro, L., et al. (2013). Clinical-pathologic features, long term-outcome and surgical treatment in a large series of patients with invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC). *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 39(5), 455-460. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.02.007>
  20. Arps, D. P., Jorns, J. M., Zhao, L., et al. (2014). Re-Excision Rates of Invasive Ductal Carcinoma with Lobular Features Compared with Invasive Ductal Carcinomas and Invasive Lobular Carcinomas of the Breast. *Annals of Surgical Oncology*, 21(13), 4152-4158. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3871-7>
  21. Braunstein, L. Z., Brock, J. E., Chen, Y. H., Truong, L., Russo, A. L., et al. (2015). Invasive lobular carcinoma of the breast: local recurrence after breast-conserving
-

therapy by subtype approximation and surgical margin. *Breast Cancer Research and Treatment*, 149(2), 555-564. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3273-y>

22. Sagara, Y., Barry, W. T., Mallory, M. A., Vaz-Luis, I., Aydogan, F., et al. (2015). Surgical Options and Locoregional Recurrence in Patients Diagnosed with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Annals of Surgical Oncology*, 22(13), 4280-4286. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4570-8>
  23. Moran, M. S., Schnitt, S. J., Giuliano, A. E., Harris, J. R., Khan, S. A., Horton, J., Klimberg, S., et al. (2014). Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 88(3), 553-564. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.012>
  24. Winchester, D. (2014). Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Yearbook of Oncology*, 2011, 68-70. <https://doi.org/10.1016/j.yonc.2011.10.018>
  25. Galimberti, V., Cole, B. F., Zurrada, S., Viale, G., Luini, A., et al. (2016). Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 14(4), 297-305. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70035-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70035-4)
  26. Donker, M., van Tienhoven, G., Straver, M. E., et al. (2014). Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*, 15(12), 1303-1310. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70460-7)
  27. Mamtani, A., Barrio, A. V., King, T. A., Van Zee, K. J., et al. (2016). How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Annals of Surgical Oncology*, 23(11), 3467-3474. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5246-8>
  28. Tubiana-Hulin, M., Stevens, D., Lasry, S., Guinebretière, J., Bouita, L., et al. (2012). Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Annals of Oncology*, 17(8), 1228-1233. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl114>
  29. Loibl, S., Volz, C., Mau, C., Blohmer, J. U., Costa, S. D., et al. (2014). Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment*, 144(1), 153-162. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2861-6>
-

30. Truin, W., Vugts, G., Roumen, R. M. H., et al. (2015). Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 23(1), 51-57. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4603-3>
  31. Delpech, Y., Coutant, C., Hsu, L., Barranger, E., Iwamoto, T., et al. (2013). Clinical benefit from neoadjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-positive invasive ductal and lobular carcinomas. *British Journal of Cancer*, 108(2), 285-291. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.557>
  32. Petrelli, F., & Barni, S. (2017). Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 142(2), 227-235. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2751-3>
  33. Fitzal, F., Mittlboeck, M., Steger, G., Bartsch, R., Rudas, et al. (2015). Neoadjuvant Chemotherapy Increases the Rate of Breast Conservation in Lobular-Type Breast Cancer Patients. *Annals of Surgical Oncology*, 19(2), 519-526. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1879-9>
  34. Petruolo, O. A., Pilewskie, M., Patil, S., Barrio, A. V., Stempel, M., et al. (2017). Standard Pathologic Features Can Be Used to Identify a Subset of Estrogen Receptor-Positive, HER2 Negative Patients Likely to Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, 24(9), 2556-2562. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5898-z>
  35. Dixon, J. M., Renshaw, L., Dixon, J., & Thomas, J. (2016). Invasive lobular carcinoma: response to neoadjuvant letrozole therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 130(3), 871-877. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1735-4>
  36. Cataliotti, L., Buzdar, A. U., Noguchi, S., Bines, J., et al. (2012). Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer*, 106(10), 2095-2103. <https://doi.org/10.1002/cncr.21872>
  37. Smith, I. E., Dowsett, M., Ebbs, S. R., Dixon, J. M., et al. (2010). Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Breast Cancer With Anastrozole, Tamoxifen, or Both in Combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 23(22), 5108-5116. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.005>
  38. Ellis, M. J., Suman, V. J., Hoog, J., Lin, L., Snider, J., et al. (2014). Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype—ACOSOG Z1031. *Journal of Clinical Oncology*, 29(17), 2342-
-

2349. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.6950>

39. Hughes, K. S., Schnaper, L. A., Bellon, J. R., et al. (2017). Lumpectomy Plus Tamoxifen With or Without Irradiation in Women Age 70 Years or Older With Early Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of CALGB 9343. *Journal of Clinical Oncology*, 31(19), 2382-2387. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.2615>
  40. Correa, C., Harris, E. E., Leonardi, M. C., Smith, B. D., et al. (2017). Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Practical Radiation Oncology*, 7(2), 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.ppro.2016.09.007>
  41. Stecklein, S. R., Shen, X., & Mitchell, M. P. (2016). Post-Mastectomy Radiation Therapy for Invasive Lobular Carcinoma: A Comparative Utilization and Outcomes Study. *Clinical Breast Cancer*, 16(4), 319-326. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.02.001>
  42. Metzger Filho, O., Giobbie-Hurder, A., Mallon, E., et al. (2015). Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33(25), 2772-2779. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.60.8133>
  43. Van de Water, W., Fontein, D. B., van Nes, J. G., et al (2017). Influence of semi-quantitative oestrogen receptor expression on adjuvant endocrine therapy efficacy in ductal and lobular breast cancer – A TEAM study analysis. *European Journal of Cancer*, 49(2), 297-304. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.07.026>
  44. Barroso-Sousa, R., & Metzger-Filho, O. (2016). Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 8(4), 261-266. <https://doi.org/10.1177/1758834016644156>
  45. Truin, W., Voogd, A., Vreugdenhil, G., van der Heiden-van der Loo, M., et al. (2013). Effect of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with invasive ductal versus lobular breast cancer. *Annals of Oncology*, 23(11), 2859-2865. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds180>
  46. Buchanan, C. L., Flynn, L. W., Murray, M. P., et al. (2012). Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity? *Journal of Surgical Oncology*, 98(5), 314-317. <https://doi.org/10.1002/jso.21121>
-