

# 乳腺浸润性导管癌与浸润性小叶癌临床病理特点比较研究

郭楚楚<sup>1</sup>, 朱娟英<sup>2</sup>

<sup>1</sup>浙江中医药大学, 浙江 杭州

<sup>2</sup>嘉兴市妇幼保健院乳腺科, 浙江 嘉兴

收稿日期: 2022年10月23日; 录用日期: 2022年11月18日; 发布日期: 2022年11月28日

## 摘要

目的: 比较研究乳腺浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)与浸润性小叶癌(invasive lobular carcinoma, ILC)的临床病理特点。方法: 选取2008年7月至2022年6月嘉兴市妇幼保健院收治的乳腺癌患者1803例, 其中IDC组1746例, ILC组57例。回顾性分析两组患者的临床病理资料, 比较两组患者的临床病理特点。结果: IDC组与ILC组患者雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、细胞增殖指数(Ki-67)表达情况以及乳腺癌病理分子分型等比较差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ ), ILC组患者ER阳性、PR阳性、HER-2阴性、Ki-67  $< 14\%$ 所占比例均高于IDC组, ILC组激素受体阳性患者所占比例高于IDC组, 而HER-2过表达型和三阴性患者所占比例均低于IDC组。两组患者性别、年龄、BMI、婚姻状况、月经状态、生育史、乳腺癌家族史、系统疾病、乳房手术方式、腋窝手术方式、病理肿瘤大小、淋巴结是否转移、脉管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)等临床病理特点比较差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。结论: 与IDC组患者相比, ILC组患者ER阳性、PR阳性、HER-2阴性、Ki-67  $< 14\%$ 所占比例较高, 激素受体阳性患者所占比例较高, HER-2过表达型和三阴性患者所占比例较低。

## 关键词

浸润性导管癌, 浸润性小叶癌, 临床病理特点

## Comparison of Clinicopathological Features between Invasive Ductal Carcinoma and Invasive Lobular Carcinoma of the Breast

Chuchu Guo<sup>1</sup>, Juanying Zhu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

<sup>2</sup>Department of Breast Diseases, Jiaxing Maternal and Child Health Care Hospital, Jiaxing Zhejiang

Received: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Nov. 18<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To compare the clinicopathological features of invasive ductal carcinoma (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC) in the breast. **Methods:** A total of 1803 breast cancer patients admitted to Jiaxing Maternal and Child Health Care Hospital from July 2008 to June 2022 were selected, including 1746 cases in the IDC group and 57 cases in the ILC group. The clinicopathological data of the two groups were retrospectively analyzed and the clinicopathological characteristics of the two groups were compared. **Results:** The expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), cell proliferation index (Ki-67), and pathological molecular typing of breast cancer were significantly different between the IDC group and ILC group (all  $P < 0.05$ ). The proportion of ER positive, PR positive, HER-2 negative, and Ki-67  $< 14\%$  in the ILC group was higher than that in the IDC group, and the proportion of hormone receptor-positive patients in the ILC group was higher than that in the IDC group, while the proportion of HER-2 over expression type and triple-negative patients was lower than that in the IDC group. There were no statistically significant differences in gender, age, BMI, marital status, menstrual status, reproductive history, family history of breast cancer, systemic diseases, breast surgery method, axillary surgery method, pathological tumor size, lymph node metastasis, lymphovascular invasion (LVI) and other clinicopathological characteristics between 2 groups (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Compared with the IDC group, patients in the ILC group had a higher proportion of ER positive, PR positive, HER-2 negative, and Ki-67  $< 14\%$ , a higher proportion of hormone receptor-positive patients, and a lower proportion of HER-2 overexpression type and triple-negative patients.

## Keywords

Invasive Ductal Carcinoma, Invasive Lobular Carcinoma, Clinicopathological Features

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

乳腺癌是全球范围内危害女性健康的头号杀手, 根据 2020 年全球最新癌症统计数据显示, 女性乳腺癌新发病例高达 226 万例, 超过肺癌的 220 万例, 成为发病率最高的恶性肿瘤[1]。浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)和浸润性小叶癌(invasive lobular carcinoma, ILC)是浸润性乳腺癌最常见的两种组织学类型, 约有 75%的乳腺癌患者诊断浸润性导管癌, 而浸润性小叶癌约占所有病例的 10%~12% [2]。既往研究报道, 乳腺 IDC 与乳腺 ILC 的临床和生物学特征大不相同: 与 IDC 患者相比, ILC 患者的诊断年龄较大, 肿瘤直径较大, 组织学分级较低, 临床分期较晚, 淋巴结受累率及远处转移率较高; 在生物标志物方面, ILC 更倾向于表现为 ER/PR 阳性和 HER-2 阴性; 从临床治疗策略来看, ILC 患者对化疗的敏感性低于 IDC 患者, 而 ILC 患者从内分泌治疗中的获益大于 IDC 患者[3]。本研究将对乳腺 IDC 与乳腺 ILC 临床病理特点的差异进行比较, 旨在为乳腺癌临床诊疗提供参考, 现报道如下。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 对象

通过乳腺癌数据库及电子病历系统选取 2008 年 7 月至 2022 年 6 月嘉兴市妇幼保健院收治的 1803 例浸润性乳腺癌患者。纳入病理学诊断为乳腺 IDC 或乳腺 ILC 的患者, 排除标准: 1) 术前行新辅助放化疗或内分泌治疗; 2) 初诊 IV 期的乳腺癌患者; 3) 合并其他恶性肿瘤; 4) 临床病理资料不完整。所有患者中男性 2 例(0.1%), 女性 1801 例(99.9%); 年龄 21~91 ( $52.46 \pm 10.28$ )岁; 单纯乳腺 IDC 1689 例(96.7%), IDC 伴乳腺导管原位癌(DCIS) 15 例(0.9%), IDC 伴 Paget's 病 14 例(0.8%), IDC 伴乳腺小管癌 12 例(0.7%), IDC 伴粘液腺癌 11 例(0.6%), IDC 伴乳头状癌 5 例(0.3%); 单纯乳腺 ILC 54 例(94.7%), ILC 伴 DCIS 3 例(5.3%)。其中混合成分均以乳腺 IDC 或乳腺 ILC 为主型, 因此将所有患者分为乳腺 IDC 组 1746 例(包括单纯 IDC、IDC 伴 DCIS、IDC 伴 Paget's 病、IDC 伴乳腺小管癌、IDC 伴粘液腺癌、IDC 伴乳头状癌)与乳腺 ILC 组 57 例(包括单纯 ILC、ILC 伴 DCIS)。本研究经嘉兴市妇幼保健院伦理委员会批准。

### 2.2. 方法

回顾所有患者的临床病理资料, 包括性别、年龄、BMI、婚姻状况、月经状态、生育史、乳腺癌家族史、系统疾病、乳房手术方式、腋窝手术方式、病理肿瘤大小、淋巴结是否转移、脉管侵犯(LVI)、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体 2 (HER-2)、细胞增殖指数(Ki-67)、乳腺癌病理分子分型等。其中系统疾病包括高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、甲状腺相关等疾病。观察并比较两组患者的临床病理特点及淋巴结转移情况。

### 2.3. 免疫组织化学及分子分型

ER/PR 阳性定义为 $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞核染色; ER/PR 阴性定义为 $< 1\%$ 的肿瘤细胞核染色[4]。HER-2 状态的评定按照免疫组织化学(IHC)标准判断蛋白是否过表达, 当 IHC 为(0)或(+)时, HER-2 状态为阴性; 当 IHC 为(+++)时, HER-2 状态为阳性; 当 IHC 为(++)时, 进一步通过荧光原位杂交(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)方法进行 HER-2 基因状态检测判断基因是否扩增, 未进一步行 FISH 检测者, HER-2 状态为不确定。分子分型: Luminal A 型定义为 ER/PR 阳性且 PR 高表达, HER-2 阴性, Ki-67 增值指数低; Luminal B 型(HER-2 阴性)定义为 ER/PR 阳性, HER-2 阴性, 且 Ki-67 增值指数高或 PR 低表达; Luminal B 型(HER-2 阳性)定义为 ER/PR 阳性, HER-2 阳性(蛋白过表达或基因扩增), 任何状态的 Ki-67; HER-2 过表达型定义为 HER-2 阳性(蛋白过表达或基因扩增), ER 阴性和 PR 阴性; 三阴性定义为 ER 阴性, PR 阴性, HER-2 阴性。

### 2.4. 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用成组两样本 *t* 检验或成组两样本秩和检验; 计数资料以频数和构成比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验、 $\chi^2$  校正检验或 Fisher 确切概率法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 乳腺 IDC 组与乳腺 ILC 组患者临床病理特点比较(见表 1)

由表 1 可见, IDC 组患者 1746 例, ILC 患者 57 例。IDC 组与 ILC 组患者 ER、PR、HER-2、Ki-67 表达情况以及乳腺癌病理分子分型等比较差异均有统计学意义( $P$  值均 $< 0.05$ ), ILC 组患者 ER 阳性、PR 阳性、HER-2 阴性、Ki-67  $< 14\%$ 所占比例均高于 IDC 组(分别为 89.5%和 73.5%; 71.9%和 58.1%; 82.5%

和 64.6%; 50.9% 和 31.2%), ILC 组激素受体阳性患者所占比例高于 IDC 组(分别为 82.5% 和 60.3%), 而 HER-2 过表达型和三阴性患者所占比例均低于 IDC 组(分别为 3.5% 和 9.9%; 7.0% 和 14.9%)。两组患者性别、年龄、BMI、婚姻状况、月经状态、生育史、乳腺癌家族史、系统疾病、乳房手术方式、腋窝手术方式、病理肿瘤大小、淋巴结是否转移、LVI 等临床病理特点比较差异均无统计学意义( $P$  值均 $>0.05$ )。

### 3.2. 乳腺 IDC 组与乳腺 ILC 组患者淋巴结转移数目比较

乳腺 IDC 组患者中发生淋巴结转移 599 例(34.3%), 总淋巴结转移数 2306 枚, 平均( $1.32 \pm 3.21$ )枚。乳腺 ILC 组患者中发生淋巴结转移 17 例(29.8%), 总淋巴结转移数 120 枚, 平均( $2.11 \pm 5.93$ )枚。两组患者淋巴结转移数目比较差异无统计学意义( $P$  值 $>0.05$ )。

**Table 1.** Comparison of clinicopathological characteristics between IDC group and ILC group [n(%)]

**表 1.** 乳腺 IDC 组与乳腺 ILC 组患者临床病理特点比较[例(%)]

临床病理特征	IDC 组 (n = 1746)	ILC 组 (n = 57)	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别				
男性	2 (0.1)	0 (0.0)	—	1.000
女性	1744 (99.9)	57 (100.0)		
年龄(岁)	52.41 $\pm$ 10.31	54.18 $\pm$ 9.36	-1.279	0.201
BMI				
<24	1065 (61.0)	37 (64.9)	0.356	0.551
$\geq$ 24	681 (39.0)	20 (35.1)		
婚姻状况				
已婚	1609 (92.2)	55 (96.5)	0.914	0.339
其他*	137 (7.8)	2 (3.5)		
月经状态 <sup>#</sup>				
绝经前	913 (52.3)	24 (42.1)	2.321	0.128
绝经后	831 (47.6)	33 (57.9)		
生育史				
有	1608 (92.1)	56 (98.2)	2.133	0.144
无	138 (7.9)	1 (1.8)		
乳腺癌家族史				
有	20 (1.1)	0 (0.0)	—	1.000
无	1726 (98.9)	57 (100.0)		
系统疾病				
有	454 (26.0)	16 (28.1)	0.122	0.726
无	1292 (74.0)	41 (71.9)		
乳房手术方式				
单切	1462 (83.7)	47 (82.5)	0.066	0.797
保乳	284 (16.3)	10 (17.5)		

## Continued

腋窝手术方式					
SLNB	779 (44.6)	29 (50.9)	0.875	0.350	
ALND	967 (55.4)	28 (49.1)			
病理肿瘤大小					
T <sub>1</sub>	1088 (62.3)	36 (63.2)	1.699	0.428	
T <sub>2</sub>	613 (35.1)	18 (31.6)			
T <sub>3-4</sub>	45 (2.6)	3 (5.3)			
淋巴结转移					
有	599 (34.3)	17 (29.8)	0.493	0.483	
无	1147 (65.7)	40 (70.2)			
LVI					
有	171 (9.8)	3 (5.3)	1.299	0.254	
无	1575 (90.2)	54 (94.7)			
ER 状态					
阴性	463 (26.5)	6 (10.5)	7.334	0.007	
阳性	1283 (73.5)	51 (89.5)			
PR 状态					
阴性	732 (41.9)	16 (28.1)	4.364	0.037	
阳性	1014 (58.1)	41 (71.9)			
HER-2 状态					
阴性	1128 (64.6)	47 (82.5)	7.951	0.019	
阳性	428 (24.5)	6 (10.5)			
未知	190 (10.9)	4 (7.0)			
Ki-67 指数					
<14%	544 (31.2)	29 (50.9)	11.203	0.004	
≥14%	1112 (63.7)	24 (42.1)			
未知	90 (5.2)	4 (7.0)			
分子分型					
Luminal A 型	318 (18.2)	16 (28.1)	12.209	0.032	
Luminal B 型(HER-2 阴性)	587 (33.6)	26 (45.6)			
Luminal B 型(HER-2 阳性)	149 (8.5)	5 (8.8)			
HER2 阳性型	172 (9.9)	2 (3.5)			
三阴性	261 (14.9)	4 (7.0)			
未知	259 (14.8)	4 (7.0)			

注: \*其他婚姻状况包括未婚、离异和丧偶; #月经状态不包括2名男性患者; SLNB: Sentinel lymph node biopsy, 前哨淋巴结活检; ALND: Axillary lymph node dissection, 腋窝淋巴结清扫。

## 4. 讨论

乳腺癌是一种具有高度异质性的恶性肿瘤, 而乳腺 ILC 是一种特殊类型的乳腺癌, 多发生于年龄较大的女性患者, 其肿瘤体积较大, 病灶常呈多中心、累及双侧乳房, 其发病率在近 30 年里明显升高, 可能与激素替代治疗、月经初潮早、绝经年龄晚、饮酒、超重、遗传等危险因素相关[5]。乳腺 ILC 起源于乳腺小叶, 其显微特征是体积小、均匀一致且缺乏粘附性的细胞膨胀性生长, 肿瘤细胞呈片状或腺泡状浸润, 肿瘤边缘不确定, 通常不形成孤立肿块, 因此难以通过乳房触诊发现[6]。乳腺 ILC 缺乏典型影像学表现, 其钼靶表现为形态不规则的肿块样、片样高密度影, 超声表现为形态不规则、边缘不光整、分叶状的低回声肿块, 部分病变内见点状强回声, CDFI 可见血流, 但仅通过这些影像学表现难以与其他病理类型的乳腺癌相鉴别[7]。

本研究结果显示, 乳腺 ILC 组患者 ER/PR 阳性比例、HER-2 阴性比例、Ki-67 < 14% 比例均高于乳腺 IDC 组, 乳腺 ILC 组分子分型中以激素受体阳性型最常见, 其次为三阴性, 而 HER-2 过表达型占比最低。既往研究报道, 与乳腺 IDC 患者相比, 乳腺 ILC 患者的发病年龄较晚, 肿瘤直径较大, 临床分期较晚, 组织学分级较低, 激素受体阳性率较高, HER-2 阴性率较高, 细胞增殖指数较低, E-钙黏蛋白表达缺失[8] [9]。E-钙黏蛋白表达缺失是乳腺 ILC 重要的分子特征之一, 可导致细胞间缺乏粘附性, 肿瘤呈弥漫浸润性生长, 使得疾病的诊断以及病灶范围的评估具有一定挑战性[5]。本研究的乳腺 ILC 患者发病年龄、T<sub>3-4</sub> 期比例略高于乳腺 IDC 患者, 但是差异均无统计学意义。

乳腺 ILC 与乳腺 IDC 患者的乳房手术方式以及腋窝手术方式也存在差异。研究表明, 与乳腺 IDC 患者相比, 乳腺 ILC 患者接受乳房切除术的比例较高, 保乳率较低, 这可能与乳腺 ILC 的肿瘤体积较大, 并且肿瘤的多灶性和多中心性发生率较高有关[10]。当乳腺 ILC 患者接受保乳手术治疗时, 往往由于切缘阳性, 需要再次切除或乳房切除术才能达到阴性切缘[8]。本研究对比了乳腺 IDC 组与乳腺 ILC 组患者的乳房手术方式, 结果显示保乳与单纯乳房切除两组比较差异无统计学意义。同时也比较了两组患者的腋窝手术方式, 结果显示前哨淋巴结活检与腋窝淋巴结清扫两组对比差异无统计学意义。进一步对两组患者的淋巴结转移数目进行比较差异无统计学意义。但是近年来一项研究提示, 在前哨淋巴结宏转移的患者中, 乳腺 ILC 患者的非前哨淋巴结转移数量多于乳腺 IDC 患者, 乳腺 ILC 是预测前哨淋巴结宏转移患者中非前哨淋巴结转移的重要因素[11]。因此, 对于前哨淋巴结宏转移的乳腺 ILC 患者, 豁免腋窝淋巴结清扫需持更谨慎的态度。

目前的研究没有就乳腺 ILC 与乳腺 IDC 患者的预后达成共识。Adachi 等[12]比较了腔内 ILC 与腔内 IDC 的临床结局, 结果发现腔内 IDC 患者的 5 年无病生存率(disease-free survival, DFS)和 5 年总生存率(overall survival, OS)均高于腔内 ILC 患者, 与腔内 IDC 相比, 腔内 ILC 患者的预后明显较差, ILC 也是与腔内乳腺癌复发风险较高有关的重要因素之一。张等[13]研究发现, 按照不同的分子分型, 晚期乳腺 ILC 与 IDC 患者无进展生存时间(progression-free survival, PFS)和转移后总生存时间(metastases-overall survival, M-OS)无显著性差异, 多因素分析结果显示, 组织学分级、PR 状态、复发/转移时的年龄以及骨转移治疗是晚期乳腺 ILC 患者的独立预后因子。乳腺 ILC 患者的治疗与乳腺 IDC 患者的治疗相似, 据报道, 乳腺 ILC 患者新辅助化疗后的病理完全缓解率较低, 因此不适合新辅助化疗[14], 而乳腺 ILC 患者激素受体阳性率较高, 因此对内分泌治疗的反应更好[15]。两组患者的临床治疗决策应基于个体患者、分子亚型以及肿瘤的生物学特征, 而非小叶与导管组织学。

综上所述, 与乳腺 IDC 患者相比, 乳腺 ILC 患者 ER 阳性、PR 阳性、HER-2 阴性、Ki-67 < 14% 比例较高, 激素受体阳性患者比例较高, HER-2 过表达型和三阴性患者比例较低。本研究中, 乳腺 ILC 患者的数量较少, 今后有待扩大样本量以更准确地探讨乳腺 ILC 患者的临床病理特征, 进一步评估乳腺 ILC



患者的生存情况。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Ding, S., Zong, Y., Lin, C., *et al.* (2020) Validation of the Prognostic Stage of American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Staging Manual in Invasive Lobular Carcinoma Compared to Invasive Ductal Carcinoma and Proposal of a Novel Score System. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 1471. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01471>
- [3] Chen, Z., Yang, J., Li, S., *et al.* (2017) Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: A Special Histological Type Compared with Invasive Ductal Carcinoma. *PLOS ONE*, **12**, e0182397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182397>
- [4] Hammond, M.E., Hayes, D.F., Dowsett, M., *et al.* (2010) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 2784-2795. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6529>
- [5] 樊紫瑜, 房焯, 张晟. 乳腺浸润性小叶癌的临床病理特征、诊疗现状及展望[J]. 中国全科医学, 2021, 24(30): 3806-3813+3820.
- [6] 朱晓萍, 陈小松, 杨兴霞, 等. 乳腺浸润性小叶癌与浸润性导管癌临床病理特征对比分析[J]. 浙江医学, 2019, 41(15): 1614-1616+1621.
- [7] 张梅花, 占鸣, 冯波, 等. 特殊组织类型乳腺癌的影像学表现和病理分析[J]. 浙江临床医学, 2021, 23(5): 723-725.
- [8] Biglia, N., Maggiorotto, F., Liberale, V., *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*, **39**, 455-460. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.02.007>
- [9] Gonzalez-Angulo, A.M., Sahin, A., Krishnamurthy, S., *et al.* (2006) Biologic Markers in Axillary Node-Negative Breast Cancer: Differential Expression in Invasive Ductal Carcinoma versus Invasive Lobular Carcinoma. *Clinical Breast Cancer*, **7**, 396-400. <https://doi.org/10.3816/CBC.2006.n.056>
- [10] Lim, S.T., Yu, J.H., Park, H.K., *et al.* (2014) A Comparison of the Clinical Outcomes of Patients with Invasive Lobular Carcinoma and Invasive Ductal Carcinoma of the Breast According to Molecular Subtype in a Korean Population *World Journal of Surgical Oncology*, **12**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-56>
- [11] Adachi, Y., Sawaki, M., Hattori, M., *et al.* (2018) Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy between Invasive Lobular Carcinoma and Invasive Ductal Carcinoma. *Breast Cancer*, **25**, 560-565. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0852-x>
- [12] Adachi, Y., Ishiguro, J., Kotani, H., *et al.* (2016) Comparison of Clinical Outcomes between Luminal Invasive Ductal Carcinoma and Luminal Invasive Lobular Carcinoma. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 248. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2275-4>
- [13] 张继博, 贾勇圣, 佟仲生. 晚期乳腺浸润性小叶癌与浸润性导管癌临床病理特征及预后比较[J]. 肿瘤, 2017, 37(11): 1188-1201.
- [14] Wenzel, C., Bartsch, R., Hussian, D., *et al.* (2007) Invasive Ductal Carcinoma and Invasive Lobular Carcinoma of Breast Differ in Response Following Neoadjuvant Therapy with Epidoxorubicin and Docetaxel + G-CSF. *Breast Cancer Research and Treatment*, **104**, 109-114. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9397-3>
- [15] Rakha, E.A., El-Sayed, M.E., Powe, D.G., *et al.* (2008) Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Response to Hormonal Therapy and Outcomes. *European Journal of Cancer*, **44**, 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.10.009>