Häufig gestellte Fragen zum invasiven lobulären Karzinom (ILC)

Veröffentlicht 2018, aktualisiert am 26.1.2023

Diese häufig gestellten Fragen (FAQs) dienen ausschließlich zu Informationszwecken und zur Aufklärung der Patientinnen und des Pflege- und Gesundheitspersonals über lobulären Brustkrebs. Es ist zu beachten, dass die in diesem Dokument gegebenen Antworten die vorherrschende Meinung in den USA widerspiegeln. Die Informationen sind nicht dazu gedacht, die Ratschläge und Informationen zu ersetzen, die die Patientinnen von ihren Gesundheitsdienstleistern erhalten. Es sind weitere Forschung und klinische Studien notwendig, um die Ergebnisse der Therapien wie z. B. endokrine Behandlung, Chemotherapie, Immuntherapien, Bildgebung und gezielte Behandlungen zu verbessern und potenzielle künftige zielgerichtete Therapien oder Immuntherapien zu entwickeln, die zu besseren Langzeitergebnissen für ILC-Patientinnen führen. Weitere Informationen zu den ILC-Forschungsprioritäten der Lobular Breast Cancer Alliance (LBCA) finden Sie unter diesem Link.

ALLGEMEINE FAQ zum lobulären Karzinom

1. Was ist ein invasives (oder infiltrierendes) lobuläres Karzinom (ILC) und warum ist es einzigartig?
ILC ist der zweithäufigste histologische Subtyp von Brustkrebs nach dem invasiven duktalen Karzinom (IDC), das auch als invasives duktales Karzinom ohne besonderen Typ (IDC/NST) bezeichnet wird. Bei ILC handelt es sich häufig um einen niedriggradigen und indolent wuchernden Krebs, d. h. die Krebszellen sehen eher wie normale Zellen aus und der Krebs neigt dazu, langsam zu wachsen und breitet sich nicht so schnell aus. Wie die meisten Brustkrebsarten ist auch der ILC in der Regel positiv für den Östrogenrezeptor (ER), positiv für den Progesteronrezeptor (PR) und negativ für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2). ILC können manchmal dreifach negativ (ohne Expression von ER, PR und Her2) oder HER2+ sein, was jedoch selten ist. Es ist offensichtlich, dass sich das klinische Verhalten und die molekularen Merkmale von ILC von denen von IDC unterscheiden.[1, 2, 3] Eines der wichtigsten Merkmale des ILC ist der Verlust der Fähigkeit der Krebszellen, „zusammenzukleben“, was als „Zell-zu-Zell-Adhäsion“ bezeichnet wird. Die fehlende Zelladhäsion bedeutet, dass der ILC keine Masse bildet, wie es bei anderen Brustkrebstumoren wie IDC/NST der Fall ist. Vielmehr können die Tumore „diffus infiltrierend“ oder in Form von einzelnen Zelllinien wachsen. Bei ILC ist die Unfähigkeit der Zellen, zusammenzuhalten, auf den Verlust eines funktionierenden Proteins namens E-Cadherin zurückzuführen.[4, 5] Der Verlust von E-Cadherin ist häufig auf eine inaktivierende Mutation im *CDH1-Gen* zurückzuführen. Die Art und Weise, wie ILC-Tumoren wachsen, kann es erschweren, sie bei der Untersuchung zu ertasten, abzubilden und zu diagnostizieren.[1, 3, 6] Daher können die Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose größer und/oder weiter fortgeschritten sein. Darüber hinaus gibt es weitere molekulare Merkmale, die bei ILC im Vergleich zu IDC entweder häufiger oder seltener vorkommen. [7 8]

2. Wie häufig ist ILC?
Das lobuläre Mammakarzinom, auch bekannt als invasives lobuläres Karzinom (ILC), ist die zweithäufigste histologische Form von Brustkrebs, die diagnostiziert wird und macht etwa 10 bis 15 % aller Brustkrebsfälle aus. [9] Jedes Jahr werden schätzungsweise 43.000 neue Fälle von ILC diagnostiziert.[10] Von ILC sind mehr Frauen betroffen als von Krebserkrankungen der Niere, des Gehirns, der Bauchspeicheldrüse, der Leber oder der Eierstöcke.[11] Die Inzidenz aller Arten von Brustkrebs nimmt seit 2004 jährlich um 0,5 % zu[12]

3. Welche Subtypen von ILC gibt es?
Der klassische ILC ist der häufigste Subtyp des lobulären Brustkrebses, aber es gibt auch andere Subtypen wie den pleomorphen ILC (weniger als 5 % der ILC),[13] der häufig einen erhöhten Proliferationsindex (Ki67) und einen höheren Grad aufweist, was bedeutet, dass der Krebs schneller und aggressiver wächst als der klassische ILC. Pleomorphe ILC weisen auch eine geringere Hormonrezeptorpositivität und eine stärkere Überexpression (Positivität) von HER2 auf als klassische ILC. Andere, weniger häufige ILC-Subtypen sind tubulo-lobulär, solide und alveolär, die unterschiedliche zelluläre und mikroskopische Merkmale aufweisen.[2]

4. Wie unterscheidet sich ILC von dem häufigeren IDC/NST (invasives duktales Karzinom)?
IDC/NST ist die häufigste Form von Brustkrebs. IDC/NST-Krebszellen haben ein anderes Aussehen, eine andere Tumoraktivität und eine andere Biologie/ein anderes Verhalten als ILC. Im Gegensatz zum ILC exprimieren die meisten IDC/NST-Tumoren E-Cadherin und neigen dazu, einen Knoten in der Brust zu bilden. Bei einigen Patientinnen mit metastasierendem ILC kann die Wahrscheinlichkeit höher sein, dass die Metastasen an Organen auftreten, an denen IDC/NST seltener Metastasen bilden, wie z. B. der Magen-Darm-Trakt.[14] ILC-Patientinnen sind in der Regel älter, haben bei der Diagnose größere Tumore, befinden sich in einem späteren Stadium und weisen eine höhere Anzahl positiver Knoten auf. Diese einzigartigen Merkmale des ILC stellen eine Herausforderung für die Erstdiagnose, die Bildgebung zur Stadieneinteilung und die Teilnahme an klinischen Studien dar.

5. Wie unterscheidet sich der ILC von IDC/NST in Bezug auf das Langzeitüberleben?
Obwohl primäre ILC-Tumoren im Vergleich zu IDC/NST-Tumoren oft einen niedrigeren Grad und eine geringere Proliferation aufweisen, können sie nach der Erstbehandlung immer noch rezidivieren. Jüngste Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen mit ILC im Vergleich zu Patientinnen mit IDC/NST eher zu einem späten Wiederauftreten nach fünf Jahren neigen. Es gibt einige Studien, die zeigen, dass einige Patientinnen mit ILC im Vergleich zu Patientinnen mit IDC/NST eine etwas schlechtere Überlebensrate haben, aber es gibt noch keine Studien, die spezifisch angeben, auf welche Untergruppen von Patientinnen mit ILC dies zutrifft.[15, 16]

6. Was sind die physischen Merkmale von ILC?
Die Symptome der primären ILC in der Brust können von keinen bis zu sichtbaren Veränderungen des Brustgewebes reichen. Bei der Selbstuntersuchung kann der ILC manchmal als feste Stelle oder Masse empfunden werden. Routinemäßige Selbstuntersuchungen werden empfohlen, damit Veränderungen oder Unterschiede wahrgenommen werden können. Jede neue Festigkeit oder Masse muss weiter untersucht werden. Brustkrebs, einschließlich ILC, kann manchmal ein sichtbares Falten oder Ziehen der Haut, eine Abflachung oder Inversion der Brustwarze, eine unerklärliche Verhärtung der Haut oder eine sichtbare Delle oder Beule in der Brust verursachen. Eine Brust kann größer erscheinen oder eine andere Form haben als die andere. Gelegentlich kann es vorkommen, dass eine Patientin eine geschrumpfte Brust hat, weil der Tumor auf das umliegende Gewebe drückt. Schmerzen in der Brust treten seltener auf. ILC ist bei Selbstuntersuchungen möglicherweise überhaupt nicht nachweisbar, selbst wenn der Tumor groß ist.[3, 17] Vergrößerte Lymphknoten können in der Achselhöhle (Achselbereich) tastbar sein oder auch nicht. Wenn Sie einen verdächtigen Befund haben, melden Sie ihn sofort Ihrem Arzt

7. Gibt es vererbbare genetische Risikofaktoren für ILC?
Während Mutationen in bestimmten Genen das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen können, können spezifische erbliche Mutationen im CDH1-Gen ein lebenslanges Risiko sowohl für ILC als auch für hereditären diffusen Magenkrebs (HDGC) mit sich bringen. Die meisten Patientinnen mit ILC haben diese seltene Mutation nicht.[18] Häufiger wird bei Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose ein Gentest veranlasst, wenn es eine persönliche oder familiäre Vorgeschichte von Brustkrebs gibt,[19, 20] wenn die Patientinnen bei der Diagnose jünger als fünfzig Jahre sind und je nach persönlicher Familiengeschichte und ethnischer Zugehörigkeit.[21] Patientinnen unter fünfzig Jahren mit lobulärem Brustkrebs in beiden Brüsten oder in einer Brust, bei denen lobulärer Brustkrebs in der Familiengeschichte vorkommt und die vor dem 45. Lebensjahr diagnostiziert wurden, können speziell auf *CDH1-Mutationen* getestet werden.[22] Auch Mutationen in anderen Genen wie *BRCA1, BRCA2, CHEK2* und *PALB2* erhöhen das Brustkrebsrisiko[23]

8. Was sind atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) und lobuläres Karzinom in situ (LCIS)?
Atypische lobuläre Hyperplasie und LCIS werden nicht als Krebs angesehen, aber beide Läsionen bestehen aus abnormen Zellen, die Merkmale der Krebszellen aufweisen, die bei ILC auftreten. Eine Hyperplasie ist eine Überwucherung von Zellen. Eine „atypische" Hyperplasie bedeutet, dass die Zellen abnormal aussehen. Bei beiden Läsionen wachsen die abnormen Zellen innerhalb der Drüsenläppchen (Milchdrüsen) oder Gänge der Brust, haben aber noch nicht begonnen, durch die Wand der Drüsenläppchen/Gänge zu wachsen. Die Diagnose dieser Läsionen in der Brust ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs in beiden Brüsten verbunden. Wir betrachten diese Läsionen auch als „nicht-obligate Vorstufen zu invasivem Brustkrebs", was bedeutet, dass Patientinnen mit ALH oder LCIS möglicherweise nie Krebs entwickeln. Diese pathologischen Befunde werden daher als Marker für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko angesehen.[24]

9. Welche verschiedenen Subtypen und Varianten hat LCIS?
LCIS bedeutet, dass die Patientin ein erhöhtes Risiko hat und in beiden Brüsten Brustkrebs entwickeln kann (nicht unbedingt ILC). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert heute drei Varianten von LCIS: klassisches (CLCIS), florides (FLCIS) und pleomorphes (PLCIS). Diese nicht-invasiven Varianten haben einige molekulare Merkmale mit den gleichnamigen invasiven Varianten gemeinsam, was auf einen ähnlichen zellulären Ursprung schließen lässt. In vielen Einrichtungen werden Patientinnen mit klassischem LCIS nicht zur Exzision (d. h. zur Operation) überwiesen, weil die Hochstufungsraten (d. h. die Wahrscheinlichkeit, dass es invasiv wird) gering sind. Die pleomorphen und floriden Varianten des LCIS gelten als genetisch und biologisch weiter fortgeschrittene Läsionen als das klassische LCIS. CLCIS, FLCIS und PLCIS, die durch eine Kernbiopsie diagnostiziert werden, werden manchmal durch chirurgische Exzision behandelt. Nach der Operation kann die endgültige Diagnose in bis zu 40 % dieser Proben auf invasiven Krebs hochgestuft werden.[25]

FRAGEN ZUR PATHOLOGIE VON LOBULÄREM BRUSTKREBS

1. Was bedeutet der histologische Subtyp?
Die Histologie bezieht sich auf das, was zu sehen ist, wenn die Zellen mit einem Mikroskop untersucht werden. Histologische Subtypen sind die kleineren Gruppen, in die ein Krebs, wie z. B. der ILC, aufgrund bestimmter, unter dem Mikroskop beobachteter Merkmale eingeteilt werden kann.

2. Was sind wichtige Rezeptoren bei Brustkrebs?
Rezeptoren sind Proteine, die sich auf der Oberfläche einer Zelle oder im Inneren einer Zelle befinden. Diese Rezeptoren binden an sehr spezifische Proteine (Liganden). Beispiele für Rezeptoren, die bei Brustkrebs wichtig sind, sind Östrogen- und Progesteronrezeptoren (ER oder PR) oder der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (auch HER2 genannt). Wenn Liganden an Rezeptoren binden, kommt es zu spezifischen zellulären Aktivitäten, z. B. zur Stimulierung des Zellwachstums oder der Migration. Wenn Zellen „rezeptorpositiv" sind, bedeutet das, dass die Krebszellen viele dieser Rezeptoren exprimieren. Das ist bei Brustkrebs wichtig, da ein HER2+ oder ER+ („positiver") Krebs bedeutet, dass die Krebszellen höchstwahrscheinlich auf eine gezielte Therapie gegen HER2 bzw. ER ansprechen (abgetötet werden). „Negativ" bedeutet, dass sie es nicht tun werden. Wenn ein Krebs-Hormonrezeptor- (ER und PR) und HER2-negativ ist, wird er als dreifach negativer Brustkrebs (TNBC) bezeichnet. Androgenrezeptor (AR)-[26, 27] Positivität und geringe HER2-Positivität[28] sind zu Untersuchungsgebieten für gezielte Behandlungen bei Brustkrebs geworden.

3. Was ist ein IHC-Test?
Ein IHC-Test (ImmunoHistoChemistry) ist ein spezielles Kontrastfarbverfahren für Brustkrebsgewebe, das bei einer Biopsie oder einer Operation entnommen wird. IHC-Tests werden von den Pathologieabteilungen bei der Brustkrebsdiagnose durchgeführt, um festzustellen, ob die Krebszellen Östrogen (ER), Progesteron (PR) und den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) exprimieren. Anhand der Expression oder des Fehlens des Proteins E-Cadherin lässt sich außerdem feststellen, ob es sich um einen duktalen oder lobulären Brustkrebs handelt. Schließlich lässt sich mit Hilfe von Markern wie dem Protein Ki67 oder MIB1 feststellen, wie schnell ein Tumor wächst.

4. Was bedeutet Ki-67?
Ki-67 ist ein Protein, das zunimmt, wenn sich Zellen auf ihr Wachstum (ihre Teilung) vorbereiten. Mit einem Farbverfahren kann der Prozentsatz der Tumorzellen gemessen werden, die Ki-67-positiv sind. Je mehr positive Zellen vorhanden sind, umso schneller teilen sie sich und bilden neue Zellen, so dass dies als Zeichen für die Wachstumsrate des Krebses verwendet werden kann. Die Ki-67-Werte werden nicht routinemäßig getestet, können aber in einigen Fällen bei den Behandlungsentscheidungen Ihres Teams hilfreich sein.

5. Führt eine dichte Brust zu ILC?
Die Brustdichte spiegelt die Menge an fibrösem Drüsengewebe im Vergleich zur Menge an Fettgewebe in der Brust wider. Frauen mit dichtem Brustgewebe haben ein doppelt so hohes Risiko, an einer Art von Brustkrebs zu erkranken. Es gibt keine Daten darüber, ob die Dichte das Risiko für bestimmte Brustkrebsarten, wie z. B. lobulären Brustkrebs, erhöht. Ein Mammographie-Bericht kategorisiert die Dichte des Gewebes von BI-RADS 1 bis 4, wobei vier „extrem dicht" bedeutet. Frauen mit mäßig (Kategorie 3) bis extrem dichten Brüsten (Kategorie 4) können zusätzliche Screening-Methoden angeboten werden, da ILC in dichten Brüsten schwer zu erkennen ist.[29]

6. Gibt es einen Zusammenhang zwischen einer Hormonersatztherapie (HRT) und der Entwicklung von LCIS/ILC?
Die Anwendung einer postmenopausalen Hormonersatztherapie, die sowohl Progesteron als auch Östrogen enthält, wurde mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs in Verbindung gebracht. Es gibt zwar keine umfangreichen Studien, in denen untersucht wurde, ob die Anwendung von HRT das Risiko für ein lobuläres Mammakarzinom erhöht, aber eine Studie, in der Nicht-Anwenderinnen von HRT mit Anwenderinnen einer kombinierten Hormonersatztherapie mit Östrogen und Gestagen (CHRT) verglichen wurden, ergab, dass diejenigen, die mindestens sechs Monate lang eine HRT anwenden, ein erhöhtes Risiko für ein lobuläres Mammakarzinom haben.[30]

FAQ zu LOBULÄRER BILDGEBUNG

1. Was ist der Unterschied zwischen einem Routine-Screening und einer diagnostischen Mammographie?
Screening-Mammographien werden bei Frauen durchgeführt, die keine Anzeichen oder Symptome von Brustkrebs haben und bei denen in den letzten drei Jahren kein Brustkrebs diagnostiziert wurde. Das Brustkrebsscreening für die Allgemeinbevölkerung dient der Entdeckung von Brustkrebs im Frühstadium, bei dem kein Verdacht besteht. Diagnostische Mammographien werden in der Regel bei Frauen durchgeführt, bei denen in der jüngeren Vergangenheit Brustkrebs aufgetreten ist, die Symptome oder auffällige Befunde bei der körperlichen Untersuchung haben oder bei denen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko besteht, wenn bei Screening-Mammographien Auffälligkeiten festgestellt werden.

2. Warum ist ILC auf Mammographien schwerer zu erkennen?
ILC wächst gewöhnlich in einem linearen Muster durch die Brust. Die Zellen verformen die umliegenden Strukturen nicht und bilden keine Klumpen.Deshalb ist ILC bei der Mammographie und mit Ultraschall schwieriger zu erkennen als IDC/NST. Dichtes Brustgewebe senkt die Empfindlichkeit von Mammographien weiter, in einigen Studien über ILC sogar auf bis zu 11 %.[3, 31]

3. Gibt es alternative bildgebende Verfahren zur Mammographie?
Ultraschall (US) kann zur ergänzenden Bildgebung bei Frauen mit dichter Brust oder bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko eingesetzt werden. Bei Frauen mit normalen Mammogrammen werden durch die US-Untersuchung zusätzlich 3,5 Krebserkrankungen pro 1.000 untersuchte Frauen entdeckt.

Die **Magnetresonanztomographie (MRT)** wird für Frauen mit einem Lebenszeitrisiko von mehr als 20 % für Brustkrebs empfohlen, z. B. für Frauen mit *BRCA1*- und *BRCA2*-Genmutationen, einer ausgeprägten familiären Brustkrebsanamnese, einer persönlichen Brustkrebsanamnese in jungen Jahren und für Überlebende von Brustkrebs mit dichter Brust. Sie hat die höchste Empfindlichkeit aller bildgebenden Verfahren zur Erkennung von Brustkrebs.[32] MRT kann auch für die präoperative Stadieneinteilung bei einigen Brustkrebsarten nützlich sein. In einer kürzlich durchgeführten Studie, in der die MRT vor der Operation von lobulärem Brustkrebs eingesetzt wurde, änderten 21,5 % der Patientinnen mit lobulärem Brustkrebs aufgrund der MRT-Befunde vor der Operation ihren Operationsplan von einer brusterhaltenden Operation zu einer anderen Operation. Die endgültige chirurgisch-pathologische Korrelation war mit MRT besser als mit Ultraschall oder Mammographie. Mit einem MRT können multifokale Bereiche des Tumors identifiziert werden, die auf dem Mammogramm nicht zu sehen sind, und diese Informationen können bei der Wahl des Umfangs des chirurgischen Eingriffs hilfreich sein.[33, 34]

Die Kontrast-gestützte digitale Mammographie (Contrast enhanced spectral mammography, CESM) ist eine spezielle Mammographie, die mit Hilfe von Kontrastmitteln Größe und Ausmaß von Brusttumoren lokalisieren kann. Mehrere kleine Studien haben gezeigt, dass sie der 2D-Mammographie und der MRT in Bezug auf Sensitivität und falsch-positive Ergebnisse überlegen ist und sich besonders für das Screening von Frauen mit einer Vorgeschichte von Brustkrebs und dichter Brust oder von Frauen mit einem mittleren Brustkrebsrisiko eignet.[35, 36] Studien zur Wiederholung und Validierung dieser Ergebnisse sind im Gange. Infolgedessen ist die CESM nicht weit verbreitet und gehört nicht zur Standardversorgung.

Die molekulare Brustbildgebung (MBI) ist eine weitere Technik, bei der radioaktive Tracer verwendet werden, um abnormales Gewebe zu markieren, das von dem Tracer aufgenommen wird. Die Entdeckungsrate ist nahezu vergleichbar mit der von MRT und besonders nützlich bei Patientinnen mit dichtem Brustgewebe.[37] Die Aufnahmen jeder Brust dauern jedoch 10 Minuten, und der Radiotracer setzt im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren den gesamten Körper der Strahlung aus. MBI kann besonders bei Frauen mit dichter Brust hilfreich sein und wenn MRT nicht verfügbar/möglich ist. Derzeit gibt es jedoch keinen klinischen Konsens über die Indikationen für den Einsatz und diese Bildgebung ist nicht Teil der Standardbehandlung.[38] Nur wenige Zentren setzen MBI ein, wenn MRT verfügbar ist.

4. Welche Bildgebung wird nach Abschluss der Krebsbehandlung bei ILC im Frühstadium (1 bis 3) empfohlen?
Nach Abschluss der Behandlung wird in der Regel eine jährliche Mammographie empfohlen, weil sie in dieser Population nachweislich das Überleben bei Brustkrebs deutlich verbessert.[39] In Fällen, in denen die Mammographie den ILC übersehen hat, können zusätzliche bildgebende Verfahren wie US und MRI empfohlen werden. Da die Umstände bei jedem Menschen anders sind, wird die endgültige Entscheidung zwischen der Patientin und ihrem Pflegeteam getroffen.

FAQ zur LOBULÄREN BEHANDLUNG

1. Was ist der derzeitige Behandlungsstandard bei primärem lobulärem Brustkrebs (Krebs in der Brust)?
Der individuelle ILC-Behandlungsplan ist abhängig von vielen Faktoren, darunter die Größe und das Stadium der Krebserkrankung, genetische Faktoren, Beteiligung der Lymphknoten, der allgemeine Gesundheitszustand der Patientin und individuelle Präferenzen. Es gibt derzeit keine ILC-spezifischen Behandlungsrichtlinien. Die Standardtherapie der Behandlung von Hormonrezeptor-positiven ILC im Frühstadium ist die gleiche wie die Behandlung von Hormonrezeptor-positiven IDC/NST. Die empfohlene Behandlung umfasst wahrscheinlich eine Operation (Lumpektomie oder Mastektomie), Bestrahlung und systemische Therapien wie Chemotherapie oder Hormonbehandlung.

- **Chirurgie**

Bei der chirurgischen Planung wird berücksichtigt, wie der Krebs am besten vollständig entfernt werden kann (d. h. es werden „klare Ränder“ um das entfernte Gewebe herum erzielt). Wenn die Größe des Tumors zu groß ist, um ihn zu entfernen, ohne genügend krebsfreie Ränder oder genügend normales Brustgewebe zu hinterlassen, kann eine Mastektomie empfohlen werden.3 Die onkoplastische Lumpektomie, eine spezielle Technik, bei der mehr Gewebe entfernt wird, wurde ebenfalls als Option für eine effektivere Entfernung der Ränder bei ILC untersucht.[40] Bei einer ersten brusterhaltenden Therapie kann eine zusätzliche Operation erforderlich sein, wenn die Ränder positiv sind, um weiteres Krebsgewebe zu entfernen. Das gilt insbesondere für lobulären Krebs, der häufiger mit diffusen Erkrankungen und multifokalen Läsionen (mehrere Krebsherde in der Brust) auftritt, die bei der präoperativen Bildgebung und während der Operation schwer zu erkennen sind.[41] Langfristige Daten legen nahe, dass die Wahl der Operation (Lumpektomie versus Mastektomie) keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat.[42, 43]

Eine neoadjuvante Therapie (systemische medikamentöse Behandlung vor der Operation), gefolgt von einer Lumpektomie, kann eine alternative Option sein, um den Tumor zu verkleinern und so die chirurgische Entfernung zu erleichtern und das Ansprechen des Tumors auf die Therapie vor der Entfernung zu bewerten, um die Behandlung nach der Operation zu steuern.

Zu den chirurgischen Optionen nach einer Mastektomie gehören der ästhetische flache Verschluss (d. h. keine Rekonstruktion), Brustimplantate oder Lappenoperationen, bei denen das Eigenfett oder der Muskel der Patientin verwendet wird, um neue Brüste aufzubauen. In der Regel werden die Patientinnen an die plastische Chirurgie überwiesen, um die Möglichkeiten nach der Mastektomie zu besprechen.

- **Bestrahlung**

Bei der Strahlentherapie, auch Radiotherapie genannt, werden hochenergetische Strahlen eingesetzt, um das genetische Material der Krebszellen abzutöten. Je nachdem, ob es sich um eine Lumpektomie oder eine Mastektomie handelt, je nach Lage des Tumors und anderen Faktoren kann der individuelle Behandlungsplan eine Bestrahlung vorsehen.

Bei der externen Strahlentherapie (EBRT) wird die Strahlung auf einen bestimmten Bereich des Körpers konzentriert, z. B. auf die Brust, den supraklavikulären Bereich (Brustwand) und die Achselhöhle (Achselhöhle), nachdem positive Lymphknoten entfernt oder identifiziert wurden. Dadurch können verbleibende mikroskopisch kleine Krebsherde zerstört und ein lokales Wiederauftreten verhindert werden.

Die partielle Bestrahlung der Brust (PBI)[44] und die intraoperative Bestrahlung[45] sind als Alternativen zur ERBT untersucht worden, haben sich jedoch nicht als ebenso wirksam für die routinemäßige Anwendung beim ILC erwiesen.

- **Medizinische Therapien**

Der Hauptgrund dafür, dass nach der Tumorentfernung eine medikamentöse Behandlung, auch systemische Therapie genannt, verordnet wird, ist die Verhinderung eines erneuten Auftretens von Krebs, sowohl in der Brust als auch in anderen Bereichen des Körpers. Es gibt viele verschiedene Kategorien medizinischer Behandlungen, darunter endokrine Therapie, Chemotherapie, Immuntherapie und andere gezielte Therapien.

- **Endokrine (antihormonelle) Therapien**

Viele lobuläre Karzinome sind hormonrezeptorpositiv (ER), deshalb sind endokrine Therapien eine Hauptstütze der Behandlung dieser Krebsart. Aromatasehemmer (AIs) werden häufig postmenopausalen Frauen verschrieben und Tamoxifen prämenopausalen Frauen. Einige prämenopausale Frauen erhalten Tamoxifen oder eine künstliche Befruchtung in Verbindung mit einer Unterdrückung der Eierstöcke, insbesondere Patientinnen mit einem hohen Risiko eines Krebsrezidivs. Eine große retrospektive Studie zum Vergleich von Letrozol mit Tamoxifen zeigte, dass Letrozol bei Patientinnen mit lobulärem Karzinom besser abschneidet als bei duktalem Karzinom, was jedoch noch weiter validiert werden muss.[46] In einer laufenden klinische Studie wird untersucht, ob eine spezifische endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen mit ILC überlegen sein könnte.

Die Standarddauer der endokrinen Therapie beträgt fünf Jahre, obwohl die Bestimmung der optimalen Dauer der endokrinen Therapie ein Bereich aktiver Forschung ist. Der Brustkrebsindex kann zusammen mit anderen Faktoren (Tumorgröße, Grad und Lymphknotenbefall) bei der Entscheidung helfen, die endokrine Therapie über fünf Jahre hinaus zu verlängern.[47, 48]

- **Chemotherapie**

Für die Entscheidung über eine Chemotherapie sind mehrere Faktoren ausschlaggebend, darunter klinische und pathologische Merkmale wie Tumorgröße, positive oder negative Lymphe, Tumorgrad, Tumormarker und molekulare Prognosetests wie Mammaprint oder Oncotype DX. Prognostische Tests können helfen festzustellen, ob eine bestimmte Krebsart von einer Chemotherapie profitieren wird, der Nutzen dieser Tests speziell für ILC hat sich jedoch erst kürzlich herausgestellt.[49] In einer Studie wurde ein geringeres pathologisches Gesamtansprechen bei ILC als bei IDC berichtet, wenn die Patientinnen vor der chirurgischen Behandlung eine Chemotherapie erhalten (neoadjuvante Chemotherapie).[50] Retrospektive Studien haben einige Unterschiede im Ansprechen auf systemische Therapien zwischen ILC und IDC gezeigt.[51] Ähnlich wie bei Patientinnen mit IDC sprechen Patientinnen mit ILC, die bestimmte Hochrisikofaktoren wie den dreifach negativen Subtyp oder hochgradige Tumore aufweisen, tendenziell besser auf eine Chemotherapie an.[52]

2. Was sind zielgerichtete Therapien?

Die endokrine Therapie ist die am häufigsten eingesetzte zielgerichtete Therapie. Zusätzliche zielgerichtete Therapien können zusammen mit der endokrinen Therapie eingesetzt werden, und andere werden verwendet, wenn die endokrine Therapie nicht geeignet ist. Einige zielgerichtete Therapien werden nur bei Brustkrebs im Stadium IV oder bei metastasierendem Brustkrebs eingesetzt, während andere bei Krebserkrankungen in früheren Stadien verwendet werden können.

Hemmstoffe der Cyclin-abhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6) sind oral verabreichte, zielgerichtete Therapien, die ein Protein namens Cyclin-abhängige Kinase blockieren, wodurch die Tumorzellen aufhören, sich zu teilen und neue Kopien von sich selbst herzustellen. Diese Inhibitoren können in Verbindung mit einer endokrinen Therapie zur Behandlung von fortgeschrittenem oder metastasiertem ER-positivem/HER2-negativem Brustkrebs eingesetzt werden Es gibt nur einen CDK4/6-Hemmer, der für die Behandlung einiger spezieller Fälle von Brustkrebs im Frühstadium zugelassen ist. Bestimmten Patientinnen mit einem definierten Hochrisikoprofil kann zu dieser Therapie geraten werden.[53]

Immuntherapien (einschließlich Checkpoint-Inhibitoren und andere Arten von Immuntherapien) sind Medikamente, die die Fähigkeit von Krebszellen beeinträchtigen, das Immunsystem zu umgehen. Ein häufig verwendetes Medikament wurde für sowohl für Brustkrebs im Frühstadium als auch für metastasierenden dreifach negativen Brustkrebs zugelassen. Es wird aktiv geforscht, um festzustellen, ob die Immuntherapie bei ER- und HER2-positivem Brustkrebs eine Rolle spielt.

Poly (ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren sind orale Medikamente, die speziell bei Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs mit *BRCA1*- oder *BRCA2-Mutationen* eingesetzt werden.[54] PARP-Proteine sind an der DNA-Reparatur beteiligt und funktionieren bei BRCA-Mutationen abnormal. Derzeit gibt es zwei PARP-Inhibitoren, die üblicherweise zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs eingesetzt werden. Einer davon ist auch als Teil der Behandlung von Hochrisiko-Brustkrebs im Frühstadium bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen zugelassen.[55]

Monoklonale Antikörper und **Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs**) werden bei HER2-positivem Brustkrebs eingesetzt, um das HER2-Protein anzugreifen. Eines der Antikörpermedikamente ist nun auch für die Behandlung von HER2-armem metastasierendem Brustkrebs zugelassen.[56]

PIK3CA-Inhibitoren blockieren einen wichtigen Signalweg bei Brustkrebs. Der derzeit einzige zugelassene PIK3CA-Inhibitor ist Alpelisib, der für Patientinnen mit metastasierendem ER-positivem Brustkrebs, die PIK3CA-Mutationen aufweisen, angezeigt ist.

Weitere Informationen zu zielgerichteten Therapien finden Sie unter: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies

3. Gibt es Maßnahmen, die Patientinnen mit ILC ergreifen können, um ihr Risiko eines erneuten Auftretens zu verringern?

ILC ist in den meisten Fällen eine östrogenempfindliche Erkrankung. Patientinnen mit ER-positivem ILC sollten mit ihrem Behandlungsteam Rücksprache halten, bevor sie verschreibungspflichtige oder homöopathische Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, die das Hormon Östrogen enthalten oder nachahmen, einschließlich Hormonersatztherapien zur Linderung von Wechseljahrsbeschwerden, Nahrungsergänzungsmittel oder andere Produkte, die Östrogen enthalten oder nachahmen.[57] Die allgemeinen Empfehlungen für einen gesunden Lebensstil zur Vorbeugung eines Brustkrebsrezidivs gelten auch für Patientinnen mit ILC, einschließlich einer gesunden Ernährung, Vermeidung von Gewichtszunahme (Östrogen wird im Fett-/Fettgewebe produziert), Bewegung, Verzicht auf Alkohol und Stressabbau. Insbesondere Bewegung hat nachweislich eine positive Wirkung auf das Langzeitüberleben und die brustkrebsspezifische Sterblichkeit.[58]

4. Kann ILC mit ausschließlich komplementär- oder alternativmedizinischen Mitteln wirksam behandelt werden?

Zu den komplementären und alternativen medizinischen Behandlungen (CAM) bei Brustkrebs gehören Körpertherapien wie Meditation und Biofeedback, biologisch basierte Praktiken wie Vitamine, Kräuter und Ernährungsumstellung, manipulative Praktiken wie Massagen und chiropraktische Behandlungen sowie andere Heilsysteme, darunter ayurvedische, chinesische, naturheilkundliche und homöopathische Medizin. Während einige CAM-Therapien im Allgemeinen sicher sind und die Unannehmlichkeiten einer Krebsbehandlung lindern können, können andere CAM-Therapien schädlich sein, insbesondere wenn keine medizinischen Standardbehandlungen durchgeführt werden.[59] Mehrere Studien haben gezeigt, dass Frauen, die sich bei ihrer Brustkrebsbehandlung ausschließlich auf alternative Behandlungsmethoden verlassen, schlechtere Ergebnisse erzielen[60, 61, 62, 63, 64]

FAQ zum metastasierten lobulären Mammakarzinom

1. Was ist metastasierender lobulärer Brustkrebs?

Brustkrebs, der sich über die Brust und die lokalen Lymphknoten hinaus ausgebreitet hat, gilt als Stadium IV oder metastasierter Brustkrebs. Metastasierender Brustkrebs ist behandelbar, gilt aber nicht als heilbar. Mit gezielten Therapien und Chemotherapie können Patientinnen mit metastasiertem lobulärem Brustkrebs oft viele Jahre leben. Bei einigen Patientinnen wird der Krebs bereits im Stadium IV diagnostiziert (de novo metastasierender ILC), bei anderen kann er Jahre später an entfernten Stellen/anderen Organen wieder auftreten (metastasierender ILC mit Fernrezidiv). Wenn die Pathologie des ursprünglichen Brusttumors ILC war, handelt es sich bei Tumoren, die an entfernten Stellen außerhalb der Brust gefunden werden, in der Regel ebenfalls um ILC. Allerdings können Metastasen manchmal heterogen sein (verschiedene Tumoren können unterschiedliche Merkmale aufweisen) oder als ILC mit einem anderen Rezeptorstatus wie HER2 + oder dreifach negativ wiederkehren.[65]

2. Kann lobulärer Brustkrebs wiederkehren oder sich ausbreiten?

Wie duktaler Brustkrebs oder Brustkrebs NST kann auch lobulärer Brustkrebs nach der Erstdiagnose jederzeit wieder auftreten. Er kann auch erst im Stadium IV entdeckt/diagnostiziert werden (so genannte de novo-Erkrankung) und zuerst an anderen Stellen als der Brust auftreten (z. B. Knochen, Leber, Lunge), selbst wenn in der Brust noch kein Krebs festgestellt wurde. Studien zeigen, dass ILC häufiger später wieder auftritt als IDC, und zwar deutlich häufiger nach 10 Jahren nach der ersten Krebsdiagnose.[16]

3. Wo kann sich der ILC ausbreiten, wenn er Metastasen bildet?

Ähnlich wie bei IDC/NST, ILC können sich in Knochen, Gehirn, Leber und Lunge Metastasen bilden. ILC kann sich jedoch auch vermehrt an spezifischen Stellen ausbreiten, wie z. B. im Magen-Darm-Trakt (Magen, Dünndarm und Dickdarm), in Geschlechtsorganen (Eierstöcke, Gebärmutter), im Peritoneum (Bauchfell) und in selteneren Fällen in Leptomeningen (Hirn- und Rückenmarkshaut) [66] und im orbitalen Gewebe (Gewebe um das Auge).[67] Am häufigsten kommen ILC-Metastasen in den Knochen vor. Lungen- und Lebermetastasen sind bei ILC weniger häufig als bei IDC/NST.[68, 69] Andere ungewöhnliche Lokalisationen sind in der Liste der LBCA-Website aufgeführt.

4. Was sind mögliche Symptome einer metastasierten ILC, die einem Arzt gemeldet werden sollten?
Einige mögliche Symptome von metastasierendem Brustkrebs, die zu melden sind, können Knochenschmerzen, Bauchschmerzen, Völlegefühl und/oder Blähungen, Kurzatmigkeit, Beckenblutungen, Kopfschmerzen oder Veränderungen der Sehkraft oder des Aussehens des Auges sein. ILC kann an ungewöhnlichen Orten metastasieren, deshalb ist es für Patientinnen mit lobulärem Brustkrebs und ihre Onkologen wichtig, sich dieser Unterschiede bewusst zu sein und die Bedeutung der Erkennung und Meldung anderer möglicher Symptome zu kennen, die auf diese ungewöhnlichen Metastasierungsorte hinweisen.

5. Welche Art von Bildgebung wird bei der Suche nach metastasiertem ILC eingesetzt?
Die Art der bildgebenden Untersuchungen und Scans, die zur Identifizierung metastasierter ILC verwendet werden, hängt von der Lage der Metastasen ab. Die verfügbaren Bildgebungsoptionen sind derzeit dieselben wie bei der Bildgebung von duktalem Brustkrebs. Dazu gehören CT-Scans, Knochenscans, FDG-PET-Scans, FES-PET-Scans und MRT. Bei Knochenscans wird nach Anzeichen für einen Knochenumbau gesucht, der häufig an Stellen mit Knochenmetastasen auftritt. FDG-PET nutzt die Aufnahme von Glukose in den Körper und ist eine empfindliche Methode zur Erkennung, Stadieneinteilung und Überwachung der Auswirkungen der Therapie. Allerdings ist er möglicherweise weniger empfindlich beim Nachweis von ILC-Läsionen als von IDC/NST-Läsionen.[70] CT-Scans, PET-Scans und/oder MRT können zur Identifizierung von Läsionen in der Leber verwendet werden, und mit MRT können andere Bereiche wie das Gehirn auf Metastasen untersucht werden.[71] Ein neuerer radiopharmazeutischer Wirkstoff, F18-Fluorestradiol (FES), zielt auf den Östrogenrezeptor ab und kann in einigen Fällen zur Darstellung von ER+-Brustkrebs verwendet werden. Dieses Kontrastmittel wurde von der FDA speziell für die Bildgebung von rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen. FES-Scans erweisen sich als hilfreich bei der Visualisierung von lobulären Tumoren in bestimmten Teilen des Körpers, und andere Anwendungen von FES-Scans werden in klinischen Studien untersucht.[72] Um eine genaue FES-Untersuchung zu gewährleisten, dürfen die Patientinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Fulvestrant oder Tamoxifen einnehmen. Die FES ist weniger wirksam bei der Erkennung von Läsionen in der Leber.[73] Das Ganzkörper-MRT wird in Forschungsstudien untersucht, weil es bei der Darstellung von ILC hilfreich sein kann, wenn herkömmliche CT- und FDG-PET-Scans nicht brauchbar sind.[74]

6. Was ist der derzeitige Standard bei der Behandlung von metastasiertem ILC?
Derzeit wird der metastasierte ILC je nach Subtyp auf die gleiche Weise behandelt wie andere Arten von metastasiertem Brustkrebs. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem metastasierendem Brustkrebs erhalten die gleiche Behandlung, unabhängig davon, ob es sich um metastasierenden IDC/NST oder ILC handelt, wobei Anti-Östrogen-Medikamente, zielgerichtete Therapien und Chemotherapie zu den Standardbehandlungen gehören. In begrenzten Studien wurde gezeigt, dass CDK4/6-Inhibitoren und eine Art von Chemotherapie bei ILC genauso gut wirken wie bei IDC/NST.[75, 76] Ebenso werden Patientinnen mit HER2+ oder dreifach negativem metastasierendem Brustkrebs gemäß den Behandlungsrichtlinien behandelt, unabhängig davon, ob es sich um ILC oder IDC/NST handelt, und zwar mit einer auf HER2 abzielenden Therapie und/oder Chemotherapie. Im Jahr 2020 veröffentlichte die American Society of Clinical Oncologists (ASCO) die für alle Subtypen von metastasiertem Brustkrebs verfügbaren Behandlungstypen.[77] Diese Online-Ressource wird laufend aktualisiert, wenn sich die Forschung im Hinblick auf die Behandlungsmöglichkeiten ändert.

7. Sollte bei de novo-Metastasen eine Operation am Primärtumor erwogen werden?
Die Operation des Primärtumors bei de novo-Metastasen ist umstritten.[78] In einer großen randomisierten Studie in den USA wurde festgestellt, dass die Entfernung des Primärtumors keinen Vorteil für das Gesamtüberleben bringt, aber für die lokale Kontrolle von Krebskomplikationen wie Hautdefekten/Infektionen/Schmerzen oder zur Vorbeugung von Rezidiven in der Brust hilfreich ist.[79] Mehrere andere internationale retrospektive Studien haben gezeigt, dass es bei ausgewählten Patientinnen einen Vorteil für das Gesamtüberleben geben kann, z. B. bei einer oligo-metastatischen Erkrankung nur der Knochen (fünf oder weniger Metastasen in einem Organ).[80, 81] Die primäre Operation bei de novo-Metastasen ist eine persönliche medizinische Entscheidung, die von der Person und ihren Lebensumständen abhängt und in Absprache mit dem klinischen Team getroffen werden sollte.

8. Werden bei metastasierten Erkrankungen Biopsien empfohlen?
Biopsien werden häufig empfohlen, um die Diagnose einer Fernmetastasenerkrankung zu bestätigen, wenn das möglich ist (wenn die Metastasenstelle zugänglich ist). Durch eine Biopsie kann festgestellt werden, ob sich der Krebs in einen anderen Subtyp verwandelt hat (d. h. ein ER+-Primärtumor kann sich in eine ER--Metastase verwandeln, was in etwa 20 % der Fälle aufgrund von Therapieresistenz der Fall ist), und es können künftige Behandlungsoptionen bestimmt werden.65 Eine Koloskopie und/oder Endoskopie kann eine Bauch- oder Dickdarmmetastase identifizieren, wenn die Symptome nicht durch bildgebende Befunde erklärt werden können, und die Entnahme von Rückenmarksflüssigkeit (Liquor) oder eine „Lumbalpunktion" kann helfen, die Diagnose einer metastasierten ILC oder einer leptomeningealen Erkrankung zu bestätigen.[66]

9. Sind genomische (somatische) Tests bei metastasiertem ILC sinnvoll?
Biomarker-Tests in Gewebe aus einer Biopsie oder mittels Flüssigbiopsie (Bluttest) können durchgeführt werden, um Genommutationen in metastasierenden Tumoren entweder bei der Erstdiagnose oder bei Fortschreiten der Krankheit zu identifizieren. Die meisten ILC-Tumoren weisen eine genomische CDH1-Mutation auf, für die es derzeit keine gezielte Behandlung gibt. Etwa 40 % der lobulären Tumoren weisen eine PI3-Kinase-Mutation (PIK3CA) auf, für die es eine zugelassene zielgerichtete Behandlung gibt: Alpelisib für ER+-Patientinnen mit Metastasen. Etwa 5 % der lobulären Tumoren weisen Mutationen im HER2-Gen*(ERBB2*) auf, die den HER2-Signalweg beeinträchtigen.[82] Neratinib (ein für HER2+-Brustkrebs zugelassenes Medikament) wird in laufenden klinischen Studien zur Behandlung von metastasierendem ER+-Brustkrebs, einschließlich Patientinnen mit ILC, mit *ERBB2-Mutationen* untersucht.[83, 84] Biomarker-Tests können auch bei der Bestimmung der Anti-Östrogen-Resistenz nützlich sein, wie z. B. das Auffinden von *ESR1-Mutationen* (dem Gen, das ER kodiert)[85] und anderen Mutationen wie *RB1*, die eine Resistenz gegen CDK4/6-Inhibitoren verleihen können.[86] In anderen Studien zeigte sich, dass ILC-Metastasen eine höhere Mutationslast aufweisen (TMB) im Vergleich zu IDC/NST. Man geht davon aus, dass das die Entwicklung weiterer Behandlungsmöglichkeiten mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren vorantreiben könnte. Patientinnen mit metastasierter Erkrankung und hoher Tumormutationslast sind derzeit Kandidaten für eine Behandlung mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab.

10. Welche anderen Tests werden bei metastasierter ILC-Erkrankung in Betracht gezogen?
Tumormarker im Blut wie CA15-3 oder CA27.29 werden manchmal verwendet, um das Fortschreiten der metastatischen Erkrankung oder das Ansprechen auf die Therapie zu verfolgen.

11. Gibt es klinische Studien zu metastasierendem ILC?
Es gibt viele klinische Studien für Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs und viele für ER+ metastasierenden Brustkrebs. Einige dieser Studien können lobuläre Kohorten oder Untergruppen von ILC-Patientinnen in ihrer endgültigen Analyse enthalten. Es gibt nur wenige Studien, die speziell auf metastasierenden ILC ausgerichtet sind.[87] Derzeit werden einige bildgebende Studien durchgeführt, an denen auch Patientinnen mit metastasierendem lobulärem Brustkrebs teilnehmen, sowie europäische Studien, die speziell die Behandlungseffekte bei ILC untersuchen. Auf der LBCA-Website finden Sie aktuelle klinische Studien zum ILC. Eine der größten Herausforderungen bei der Bewertung der Wirksamkeit in klinischen Studien mit Patientinnen mit lobulären Metastasen sind die **RECIST**-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), die von den meisten Studien verlangt werden.[88] Aufgrund des diffusen Musters des ILC kann es sein, dass er keine messbare Masse bildet, die verfolgt werden kann und dass diese Patientinnen für viele Studien nicht in Frage kommen. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung wurde festgestellt, dass Patientinnen mit metastasiertem invasivem lobulärem Karzinom in klinischen Studien zu Brustkrebs deutlich unterrepräsentiert sind.[89] Eine zweite große Herausforderung bei der Durchführung klinischer Studien, die eine metastasierende ILC-Kohorte einschließen, ist der geringere Prozentsatz von Patientinnen mit ILC im Vergleich zu IDC. Deshalb sind eine institutionsübergreifende Zusammenarbeit und multizentrische Studien, die lobuläre Kohorten einschließen, wichtig, um die Zahl der lobulären Patientinnen in Studien zu erhöhen. Die Teilnahme an klinischen Studien kann die Forschung voranbringen und führt nachweislich zu einer längeren Gesamtüberlebenszeit.[89]

FAQ zu zusätzlichen Ressourcen

1. Wie kann ich mich über klinische Versuche und Forschungsstudien informieren, um mehr über ILC zu erfahren?
Es gibt viele Online-Tools und Links, um Forschungsstudien und klinische Studien zu finden, z. B. Clinical Trials.gov, breastcancertrials.org* oder Metastatic Trials Tool*. Die meisten klinischen Studien sind nicht ILC-spezifisch, könnten aber eine Kohorte von Patientinnen mit lobulärem Brustkrebs einschließen oder haben. Es gibt einige ILC-spezifische Studien, die auf der Website LBCA-Website aufgeführt sind.

2. Welche klinischen Spezialisten für lobulären Brustkrebs kann ich aufsuchen?
Obwohl einige Onkologen ILC erforschen und studieren, betrachten sie sich nicht als Spezialisten, und es gibt derzeit keine klinische lobuläre Spezialisierung. Die LBCA empfiehlt auch keine bestimmten Gesundheitsdienstleister oder Behandlungseinrichtungen, unabhängig von ihrer Spezialisierung. Die LBCA schlägt vor, dass Personen, die nicht bereits in einem der NationalCancer Institute (NCI) Designated Cancer Centers im ganzen Land behandelt werden, diese Behandlung in Anspruch nehmen oder nach Möglichkeit eine Zweitmeinung in einem solchen Zentrum in Erwägung ziehen. In diesen Krebszentren werden mehr Patientinnen behandelt, es werden mehr Patientinnen mit lobulärem Brustkrebs behandelt, und sie dienen als Zentren für Forschung und modernste Krebsbehandlungen.

3. Wann sollte ich eine Zweitmeinung einholen?
Zweitmeinungen sind immer eine Option und können eine gewisse Beruhigung oder Klarheit in Bezug auf Diagnose und Behandlungsinformationen bringen. Ob und wann man eine Zweitmeinung einholt, ist eine persönliche Entscheidung. Zweitmeinungen können zur Behandlungsberatung, zur radiologischen Interpretation und zur pathologischen Untersuchung eingeholt werden. Mit den jüngsten Fortschritten in der Telemedizin könnten virtuelle Zweitmeinungen möglich sein. Das NationalCancer Institute bietet einige nützliche Hinweise, wann Sie eine Zweitmeinung einholen sollten.

4. Wo kann ich mehr erfahren?
Weitere Informationen und Ressourcen finden Sie auf der LBCA-Website: lobularbreastcancer.org]. Auf unserer Website und in den sozialen Medien bieten wir eine Plattform für die Präsentation und Diskussion aktueller ILC-Forschung und Ergebnisse, Webinare, Videos und Blogs zu ILC-Themen und Schulungen sowie eine Online-Community für Menschen, bei denen ILC diagnostiziert wurde oder die mit ILC leben. Außerdem unterhalten wir eine Bibliothek mit aktuellen Studien zu lobulärem Brustkrebs, identifizieren klinische Studien, an denen Menschen mit ILC teilnehmen, und bieten Möglichkeiten und Hilfsmittel für die Interessenvertretung von ILC-Patientinnen an, mit denen Patientinnen und Betreuer lernen können, sich für die Förderung der Forschung einzusetzen, das Bewusstsein zu schärfen und andere über ILC aufzuklären. Die LBCA bietet zu diesem Zweck ein Advocacy-Toolkit an. Die LBCA betreibt auch eine Facebook-Seite und veröffentlicht einen monatlichen Newsletter , den Sie abonnieren können.

***Bitte beachten: Dieses Merkblatt dient nur zu Informations- und Aufklärungszwecken. Informationen, die auf diesen Seiten oder** Links sollten nie eine professionelle medizinische Beratung ersetzen.*

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.