



## 关于浸润性小叶癌的常见问题解答

2018 年出版；更新于 2023 年 1 月 26 日。

这些常见问题解答 (FAQ) 仅用于提供信息和教育目的，以帮助患者和护理人员了解小叶乳腺癌。应该注意的是，本文件中提供的答案反映了美国国内的普遍观点。这些信息并不意味着取代患者从其医疗服务人员处获得的建议和信息。需要更多研究和临床试验以改善内分泌治疗、化疗、免疫疗法、影像学检查和靶向治疗等全身性治疗，以及未来可能为浸润性小叶癌 (ILC) 患者带来更好远期疗效的靶向治疗或免疫治疗的效果。[您可单击此链接以了解有关小叶乳腺癌联盟 \(LBCA\) ILC 研究重点的更多信息。](#)

### 一般小叶癌常见问题解答

#### 1. 什么是浸润性（或侵袭性）小叶癌 (ILC) 以及为什么它具有独特性？

浸润性小叶癌 (ILC) 是继浸润性导管癌 (IDC) 之后第二常见的乳腺癌组织学亚型，也称为非特殊型浸润性导管癌 (IDC/NST)。ILC 通常是一种低级别和惰性的增殖性癌症，这意味着癌细胞看起来更像正常细胞，并且癌症倾向于缓慢生长和扩散。与大多数乳腺癌一样，ILC 往往是雌激素受体 (ER) 阳性、孕激素受体 (PR) 阳性和人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性。ILC 有时可以是三阴性（缺乏 ER、PR 和 HER2 的表达）或 HER2+，但这种情况很少见。很明显，浸润性小叶癌 (ILC) 的临床表现和分子特征与 IDC 不同。<sup>1, 2, 3</sup> 浸润性小叶癌 (ILC) 的一个重要特征是癌细胞失去“黏附在一起”的能力，即“细胞间黏附力”。缺乏细胞间黏附力意味着 ILC 不会像 IDC/NST 等其他乳腺癌肿瘤类型那样形成肿块。相反，肿瘤可能以所谓的“弥漫性浸润”方式生长，或者更直白地说，以独立细胞线状扩散生长。在 ILC 中，细胞无法黏附在一起的原因是缺失一种称为 E-钙粘蛋白的功能蛋白质。<sup>4, 5</sup> E-钙粘蛋白的缺失通常是由于 CDH1 基因的失活突变造成的。ILC 肿瘤的生长方式可能会使它们在检查、成像和诊断时更难检测出来。<sup>1, 3, 6</sup> 因此该肿瘤在诊断出时可能已经较大和/或已到达晚期。此外，与 IDC 相比，还有一些其他分子特征在 ILC 中更普遍或更不常见。<sup>7, 8</sup>

#### 2. ILC 有多普遍？

浸润性小叶癌 (ILC) 是诊断出的第二常见的乳腺癌组织学亚型，约占所有乳腺癌的 10-15%。<sup>9</sup> 估计每年诊断出 43,000 例 ILC 新病例。<sup>10</sup> ILC 比肾癌、脑癌、胰腺癌、肝癌或卵巢癌影响的女性人数更多。<sup>11</sup> 自 2004 年以来，所有类型的乳腺癌的发病率每年增加 0.5%。<sup>12</sup>

### **3. ILC 有哪些不同的亚型？**

经典型 ILC 是小叶乳腺癌中最常见的亚型，但 ILC 还有其他亚型，例如多形性 ILC（少于 ILC 总人数的 5%），<sup>13</sup> 其通常具有更高的增殖指数 (Ki67) 和更高级别，这意味着该癌症比经典型 ILC 生长得更快、更具侵袭性。与经典型 ILC 相比，多形性 ILC 也表现出激素受体阳性率更低，HER2 过表达（阳性）率更高。其他不太常见的 ILC 亚型包括小管小叶癌、实性型小叶癌和腺泡型小叶癌，它们具有不同的细胞和显微特征。<sup>2</sup>

### **4. ILC 与更常见的 IDC/NST（浸润性导管癌）有何不同？**

IDC/NST 是最常见的乳腺癌类型。IDC/NST 癌细胞具有与 ILC 不同的外观、肿瘤活性和生物特性/行为。与 ILC 不同，大多数 IDC/NST 肿瘤表达 E-钙粘蛋白，并倾向于在乳房中形成肿块。与 IDC/NST 相比，部分转移性 ILC 患者出现转移至不寻常部位（如胃肠道）的可能性更高。<sup>14</sup> ILC 患者更常在年龄较大时诊断出来，且诊断时肿瘤较大，临床分期较晚，阳性淋巴结数量较多。由于这些独特特征，ILC 在初步诊断、分期成像和临床试验招募方面存在挑战。

### **5. ILC 与 IDC/NST 在长期生存方面有何不同？**

尽管与 IDC/NST 肿瘤相比，原发性 ILC 肿瘤的分级和增殖程度较低，但在初期治疗后仍会复发。近期研究表明，与 IDC/NST 患者相比，ILC 患者五年后晚期复发的倾向性更高。有一些研究表明，与 IDC/NST 患者相比，部分 ILC 患者的生存率可能略差，但尚未有研究具体指出该结论适用于哪些 ILC 患者亚群。<sup>15, 16</sup>

### **6. ILC 的物理特征是什么？**

原发性 ILC 在乳房中表现的症状可以包括无症状到乳腺组织中的可见变化。在自我检查时，有时也可感觉到 ILC 患处有硬块或肿块。鼓励个人进行常规自我检查，以便感觉到/注意到变化或差异。如发现新硬块或肿块，应进行进一步评估。乳腺癌（包括 ILC）有时可能导致皮肤出现明显褶皱或拉扯感，乳头扁平或内陷，不明原因的皮肤硬化或乳房明显内陷或凹陷。其中一个乳房可能看起来更大或形状与另一个不同。有时，当肿瘤拉扯其周围组织时，患者可能会出现乳房萎缩。乳房疼痛不太常见。自我检查时可能无法检测到 ILC，即使肿瘤很大。<sup>3, 17</sup> 腋窝（腋下区域）可能会感到淋巴结肿大，也可能感觉不到。如果您有任何可疑发现，请立即向医生报告。

### **7. ILC 是否存在遗传性风险因素？**

虽然某些基因的突变会增加患乳腺癌的风险，但 *CDH1* 基因中的特定遗传性突变会带来 ILC 和遗传性弥漫性胃癌 (HDGC) 的终生风险。大多数 ILC 患者没有这种突变，且这种突变很少见。<sup>18</sup> 更常见的是，如果患者有乳腺癌的个人或家族史，<sup>19, 20</sup> 如果患者在诊断时年龄 <50 岁，并且基于个人家族史和种族原因，患者可能会在诊断时转介进行基因检测。<sup>21</sup> 对于 50 岁以下双侧乳房患有小叶乳腺癌的患者，或有小叶乳腺癌家族史且在 45 岁之前被诊断出一侧乳房患有小叶乳腺癌的患者，可进行 *CDH1* 突变特异性检测。<sup>22</sup> 其他基因（包括 *BRCA1*、*BRCA2*、*CHEK2* 和 *PALB2*）突变也会增加患乳腺癌的风险。<sup>23</sup>

## **8. 什么是非经典型小叶增生 (ALH) 和小叶原位癌 (LCIS) ?**

非经典型小叶增生和 LCIS 不被认为是癌症，但是这两种病变都由异常细胞组成，这些细胞具有可以在 ILC 中发现的癌细胞特征。增生是细胞过度生长。“非经典型”增生意味着细胞看起来比较异常。在这两种病变中，异常细胞都在乳房的小叶（乳腺）或导管内生长，但尚未开始通过小叶/导管壁生长。这些乳房组织中病变的诊断结果与任一侧乳房患乳腺癌风险增加有关。我们还将这些病变视为“浸润性乳腺癌的非专性前兆”，这意味着 ALH 或 LCIS 患者也可能永远不会发展为癌症。因此，这些病理学发现被视为乳腺癌风险增加的标志。<sup>24</sup>

## **9. LCIS 有哪些不同的亚型和变体？**

LCIS 表明患者风险增加，并且任一侧乳房可能会患乳腺癌（不一定是 ILC）。世界卫生组织 (WHO) 现在对 LCIS 的三种变体进行了分类：经典型 (CLCIS)、旺炽型 (FLCIS) 和多形性 (PLCIS)。这些非侵袭性变体与同名的侵袭性变体具有一些相同的分子特征，表明具有相似的细胞起源。在许多机构中，经典型 LCIS 患者由于期数升级率低（即浸润性病例率低）而未转诊进行切除（即手术）。从遗传和生物学角度来看，LCIS 的多形性和旺炽型变体被视为比经典型 LCIS 更晚期的病变。经粗针穿刺活检诊断的 CLCIS、FLCIS 和 PLCIS 有时会通过手术切除来治疗。手术后，在这些样本中，最终诊断可能升级为浸润性癌症的比例高达 40%。<sup>25</sup>

### **小叶乳腺癌病理学问题**

#### **1. 组织学亚型是什么意思？**

组织学是指使用显微镜检查细胞时所看到的情况。组织学亚型是指癌症（如 ILC）可以根据显微镜下观察到的某些特征而划分的较小群体。

#### **2. 乳腺癌中的重要受体是什么？**

受体是存在于细胞表面或细胞内的蛋白质。这些受体与非常特异性的蛋白（配体）结合。在乳腺癌中重要的受体示例是雌激素和孕激素受体 (ER 或 PR)，或人表皮生长因子受体 2（也称为 HER2）。当配体与受体结合时，会发生特定的细胞活动，例如刺激细胞生长或迁移。当细胞为受体呈“阳性”时，这意味着癌细胞表达大量的受体。这在乳腺癌中很重要，因为 HER2+ 或 ER+（“阳性”）的癌症意味着癌细胞最有可能分别对 HER2 或 ER 的靶向治疗做出反应（被杀死）。“阴性”意味着它们不会做出反应。如果癌症是激素受体 (ER 和 PR) 阴性而 HER2 阴性，则被认为是三阴性乳腺癌 (TNBC)。雄激素受体 (AR)<sup>26, 27</sup> 阳性和 HER2 低阳性<sup>28</sup>已成为乳腺癌靶向治疗的研究领域。

#### **3. 什么是 IHC 检测？**

免疫组织化学 (IHC) 检测是对活检或手术中取出的乳腺癌组织进行特殊染色的过程。IHC 检测是由病理科在乳腺癌诊断期间进行的，用于查看癌细胞是否表达雌激素 (ER) 和孕激素 (PR) 以及人表皮生长因子受体 2 (HER2)。通过确定蛋白质 E-钙粘蛋白的表达与否，该检测还有助于确定乳腺癌是导管癌还是小叶癌。最后，通过使用蛋白质 Ki67 或 MIB1 等标记物，该检测可帮助确定肿瘤的生长速度。

#### **4. Ki-67 是什么意思？**

Ki-67 是一种随细胞生长（分裂）而增加的蛋白质。染色过程可以测量 Ki-67 阳性肿瘤细胞的百分比。阳性细胞越多，它们分裂和形成新细胞的速度就越快，因此它可以用作癌症发展速度的指标。Ki-67 水平不是常规检测，但在某些情况下，可能有助于指导您团队的治疗决策。

## 5. 乳房致密会导致 ILC 吗？

乳房密度反映了纤维腺组织的数量与乳房中脂肪组织的数量之比。乳腺组织致密的女性患任何类型乳腺癌的风险都是其他女性的两倍。目前尚没有数据表明密度是否会增加特定乳腺癌类型（如小叶癌）的风险。乳房 X 光检查报告将组织密度从 BI-RADS 1 到 4 进行了分类，4 代表“极其致密”。中度（第 3 类）至极其致密乳房（第 4 类）的女性可接受补充筛查方法，因为 ILC 在致密性乳房中难以检测出。<sup>29</sup>

## 6. 激素替代疗法 (HRT) 与发展 LCIS/ILC 之间是否存在联系？

使用孕激素和雌激素的绝经后激素替代疗法与乳腺癌风险增加有关。虽然还没有大型研究来确定使用 HRT 是否会增加患小叶乳腺癌的风险，但一项将非 HRT 使用者与使用雌激素和孕激素联合替代疗法 (CHRT) 的患者进行比较的研究发现，使用 HRT 至少六个月的人患小叶乳腺癌的风险升高。<sup>30</sup>

### 小叶癌影像学检查常见问题解答

#### 1. 常规筛查性乳房 X 光检查和诊断性乳房 X 光检查有什么区别？

筛查性乳房 X 光检查是针对没有乳腺癌体征或症状，并且在过去三年中没有乳腺癌诊断的女性进行的。普通人群乳腺癌筛查旨在检测未被怀疑的早期乳腺癌。诊断性乳房 X 光检查通常针对的人群为：近期有乳腺癌病史、症状或体格检查结果异常的女性或者在筛查乳房 X 光检查时发现异常时被认为患乳腺癌风险较高并需进行随访的女性。

#### 2. 为什么在乳房 X 光检查中更难发现 ILC？

由于 ILC 通常会通过乳房组织线状扩散，但不会扭曲周围结构或形成肿块，因此 ILC 在乳房 X 光检查和超声检查中比 IDC/NST 更难检测。在一些 ILC 研究中，致密的乳腺组织会进一步将乳房 X 光检查的敏感性降低至 11%。<sup>3, 31</sup>

#### 3. 是否有替代乳房 X 光检查的影像处理工具？

**超声 (US)** 可用于对乳房致密或乳腺癌风险增加的女性进行补充影像学检查。在乳房 X 光检查正常的女性中，每 1000 名接受筛查的女性中可通过超声检测到额外 3.5 例癌症。

**磁共振成像 (MRI)** 推荐用于终生患乳腺癌风险超过 20% 的女性，例如具有 *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因突变、乳腺癌家族史、年轻时乳腺癌个人史以及乳房致密的乳腺癌幸存者。在所有检测乳腺癌的影像学检查方式中，它具有最高的灵敏度。<sup>32</sup> MRI 也可用于某些乳腺癌的术前分期。在最近一项关于小叶乳腺癌手术前使用 MRI 的研究中，由于术前 MRI 检查结果，21.5% 的小叶乳腺癌患者将手术计划从保乳手术改为另一项手术。MRI 的最终手术病理相关性优于超声或乳房 X 光检查。MRI 可以识别乳房 X 光检查中未见的肿瘤多灶区域，这些信息有助于选择手术干预的程度。<sup>33, 34</sup>

**对比增强光谱乳房 X 光检查 (CESM)** 是一种特殊的乳房 X 光检查，它使用造影剂帮助定位乳腺肿瘤的大小和范围。几项小型研究表明，它在灵敏度和假阳性结果方面优于 2D 乳房 X 光检查和 MRI，可能尤其适用于筛查有乳腺癌病史和致密乳房的女性或乳腺癌中等风险的女性。<sup>35, 36</sup> 复制和验证这些发现的研究正在进行中。因此，CESM 不能广泛使用，也不属于标准护理。

**分子乳腺成像 (MBI)** 是另一种使用放射性示踪剂突出显示吸收示踪剂的异常组织的技术。它的检出率几乎与 MRI 相当，尤其适用于乳腺组织致密的患者。<sup>37</sup> 但是，与其他乳房影像学检查方式不同，在该检查中，每个乳房的成像需要 10 分钟，放射性示踪剂将整个身体暴露在辐射下。MBI 对乳房致密的女性特别有帮助，当 MRI 不可用/无法进行时，MBI 可能有帮助，但目前尚无关于使用指征的临床共识，并且该影像学检查不属于标准治疗。<sup>38</sup> 当 MRI 可用时，很少有医疗中心使用 MBI。

#### 4. 在早期 (1-3) ILC 完成癌症治疗后，建议进行哪些影像学检查？

治疗完成后，通常建议每年进行乳房 X 光检查，因为已证明在该人群中，乳房 X 光检查可显著提高乳腺癌生存率。<sup>39</sup> 如果乳房 X 光检查未发现 ILC，则建议进行补充影像学检查，例如 US 和 MRI。由于每个人的情况不同，最终决定将由患者和他们的护理团队决定。

### 小叶乳腺癌治疗常见问题解答

#### 1. 目前原发性小叶乳腺癌（乳腺癌）的护理标准是什么？

个体的 ILC 治疗计划取决于许多因素，包括癌症肿瘤大小和等级、遗传因素、淋巴结受累以及患者的整体健康状况和个人偏好。目前，没有针对 ILC 的治疗指南。激素受体阳性 ILC 早期治疗的治疗标准与激素受体阳性 IDC/NST 的治疗标准相同。推荐的治疗可能包括手术（乳房肿瘤切除术或乳房切除术）、放疗和全身性治疗，如化疗或激素治疗。

##### • 手术

手术计划要考虑如何最好地切除所有癌症（即，在切除的组织周围实现“干净切缘”）。如果因肿瘤太大，无法在切除时留下足够的无癌切缘或足够的正常乳腺组织，那么可能建议进行乳房切除术。<sup>3</sup> 整型式乳癌切除手术是一种去除更多组织的特殊技术，也被研究作为在 ILC 患者中更有效实现切缘干净的一种选择。<sup>40</sup> 如果因切缘阳性需切除进一步的癌组织，则初始保乳治疗可能需要额外手术。对于小叶癌尤其如此，它通常表现为弥漫性疾病和多灶性病变（乳房内有多个癌症受累区域），这些病变可能难以通过术前成像和在手术期间发现。<sup>41</sup> 长期数据表明，手术的选择（乳房肿瘤切除术与乳房切除术）不会影响长期生存。<sup>42, 43</sup>

乳房肿瘤切除术后的新辅助治疗（术前全身性治疗）可以作为减小肿瘤大小以促进手术切除的替代选择，并在切除前评估肿瘤对治疗的反应，以帮助指导术后治疗。

乳房切除术后的手术选择包括美观平胸手术（即不重建）、乳房植入物植入手术或使用患者自身的脂肪或肌肉来重建新乳房的皮瓣手术。患者通常被转诊到整形外科，以讨论乳房切除术后的选择。

##### • 放射治疗

放射治疗（也称为放疗）使用高能射线杀死癌细胞内的遗传物质。个人的治疗计划可能包括放疗，这取决于他们是否接受了乳房肿瘤切除术或乳房切除术、肿瘤位置和其他因素。

切除或识别到阳性淋巴结后，体外放射治疗 (EBRT) 将射线聚焦于身体的特定区域，例如乳房、锁骨上区域（胸壁）和腋窝（腋下区域）。这可以破坏癌症任何残留的微观区域，以防止局部复发。

部分乳腺照射 (PBI)<sup>44</sup> 和术中放疗<sup>45</sup> 已被研究作为 ERBT 的替代方法，但尚未最终证明对 ILC 的常规使用同样有效。

- **药物治疗**

肿瘤切除后的药物治疗（也称为全身性治疗）的主要原因是防止乳腺癌和身体其他部位的癌症复发。药物治疗有许多不同类别，包括内分泌治疗、化疗、免疫治疗和其他靶向治疗。

- **内分泌（抗激素）治疗**

由于许多小叶癌是激素受体 (ER) 阳性的，因此内分泌疗法是治疗此类癌症的主要手段。芳香酶抑制剂 (AI) 通常用于绝经后妇女，他莫昔芬用于绝经前妇女。部分绝经前妇女将接受他莫昔芬或芳香酶抑制剂 (AI) 联合卵巢功能抑制，尤其是那些癌症复发风险高的患者。一项比较来曲唑与他莫昔芬的大型回顾性试验显示，来曲唑在小叶癌患者中的效果优于导管癌患者的效果，但这需要进一步验证。<sup>46</sup> 目前的一项临床试验正在研究特定的内分泌治疗是否对患有 ILC 的绝经后妇女更有效。

内分泌治疗的标准疗程为五年，尽管确定内分泌治疗的最佳疗程是一个积极的研究领域；乳腺癌指数以及其他因素（肿瘤大小、分级和淋巴结受累）有助于指导决定是否将内分泌治疗延长至 5 年以上。<sup>47, 48</sup>

- **化疗**

化疗决策由多种因素决定，包括临床和病理特征，如肿瘤大小、阳性或阴性淋巴节、肿瘤分级、肿瘤标志物和分子预后检测，如 Mammaprint 或 Oncotype DX。预后检测可能有助于确定特定癌症是否会从化疗中受益，不过，这些检测在 ILC 中的有用性直到最近才显露出来。<sup>49</sup> 一项研究报告称，在手术治疗前对患者进行化疗（新辅助化疗）时，ILC 的病理完全缓解率低于 IDC。<sup>50</sup> 回顾性研究显示，ILC 和 IDC 对全身性治疗的反应存在一些差异。<sup>51</sup> 与 IDC 患者类似，具有特定高危因素（例如三阴性亚型或高级别肿瘤）的 ILC 患者往往对化疗有更好的反应。<sup>52</sup>

## 2. 什么是靶向治疗？

内分泌治疗是最常用的靶向治疗。其他靶向治疗可与内分泌治疗联合使用，当内分泌治疗不合适时，可使用其他靶向治疗。部分靶向治疗仅用于 IV 期或转移性乳腺癌，而其他靶向治疗可用于早期癌症。

**细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6)** 抑制剂是口服靶向治疗，可阻断一种称为细胞周期蛋白依赖性激酶的蛋白质，使肿瘤细胞停止分裂和产生新的自身拷贝。这些抑制剂可与内分泌治疗联合用于治疗晚期或转移性、ER 阳性/HER2 阴性乳腺癌。只有一种 CDK4/6 抑制剂被批准用于某些特定的早期乳腺癌病例。部分具有明确高风险特征的患者可能被建议接受这种治疗。<sup>53</sup>

**免疫疗法**（包括检查点抑制剂和其他类型的免疫疗法）是指通过药物影响癌细胞避开免疫系统之能力的疗法。一种常用药物目前已被批准用于早期和转移性三阴性乳腺癌。目前相关人员正在进行积极研究，以确定免疫疗法在 ER 阳性和 HER2 阳性乳腺癌中是否有作用。

**聚 (ADP-核糖) 聚合酶 (PARP) 抑制剂**是口服药物，专门用于伴有 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变的 HER2 阴性乳腺癌患者。<sup>54</sup> PARP 蛋白参与 DNA 修复以及治疗 BRCA 突变导致的功能异常。目前有两种 PARP 抑制剂常用于转移性乳腺癌治疗。其中一种抑制剂被批准用于 BRCA 突变患者高危早期乳腺癌的治疗。<sup>55</sup>

**单克隆抗体和抗体偶联药物 (ADC)** 用于治疗 HER2 阳性乳腺癌（靶向 HER2 蛋白）。其中一种抗体药物现在也被批准用于治疗 HER2 低转移性乳腺癌。<sup>56</sup>

**PIK3CA 抑制剂**可阻断乳腺癌的关键信号通路。目前唯一批准的 PIK3CA 抑制剂是用于 PIK3CA 突变的转移性 ER 阳性乳腺癌患者的 Alpelisib。

有关靶向治疗的更多信息，请浏览：<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>

### 3.ILC 患者可以采取措施降低复发风险吗？

ILC 通常是一种雌激素敏感性疾病。ER 阳性的 ILC 患者在服用含有或模拟雌激素的处方药或顺势疗法药物或补充剂（包括缓解更年期症状的激素替代疗法、补充剂或其他含有或模拟雌激素的产品）之前，应咨询其医疗团队。<sup>57</sup> 预防乳腺癌复发的一般健康生活方式建议也适用于 ILC 患者，包括健康饮食、避免体重增加（雌激素在脂肪/脂肪组织中产生）、运动、不饮酒和减轻压力。特别是运动已被证明对长期生存和乳腺癌特异性死亡率有积极影响。<sup>58</sup>

### 4.仅使用补充或替代疗法是否能有效治疗 ILC？

不能。乳腺癌的补充和替代疗法 (CAM) 包括身心疗法，如冥想和生物反馈；基于生物学的做法，如维生素、草药和改变饮食；按摩和脊椎按摩治疗等方法；和其他治疗系统，包括阿育吠陀、中医、自然疗法和顺势疗法。虽然有些 CAM 疗法通常是安全的，并且可以缓解癌症治疗的不适，但其他 CAM 疗法可能会有害，尤其是在不使用标准药物治疗的情况下。<sup>59</sup> 几项研究表明，仅依靠 CAM 治疗乳腺癌的女性治疗结果较差。<sup>60, 61, 62, 63, 64</sup>

## 转移性小叶乳腺癌常见问题解答

### 1. 什么是转移性小叶乳腺癌？

已经扩散到乳房和局部淋巴结以外的乳腺癌被认为是 IV 期或转移性乳腺癌。转移性乳腺癌是可以治疗的，但不认为可以治愈。通过靶向治疗和化疗，转移性小叶乳腺癌患者通常可以存活多年。部分患者最初被诊断为癌症已在 IV 期（新发转移性 ILC），而对于其他患者，它可以在数年后在远处部位/其他器官复发（远处复发转移性 ILC）。如果最初的乳腺肿瘤病理科是 ILC，则在远离乳房的远处发现的肿瘤通常也是 ILC，但是，转移有时可以是异质性的（不同的肿瘤可能具有不同的特征），或者复发为 ILC，但具有不同受体状态，例如 HER2 + 或三阴性特征。<sup>65</sup>

### 2. 小叶乳腺癌会复发或扩散吗？

与导管乳腺癌或乳腺癌 NST 一样，小叶乳腺癌可以在初步诊断后的任何时间复发。它也可以首先被检测/诊断为 IV 期（称为新发疾病），并首先出现在乳房以外的部位（例如，骨骼、肝脏、肺部），即使尚未在乳房中检测到癌症。研究表明，ILC 通常比 IDC 晚复发，即癌症初次诊断后 10 多年。<sup>16</sup>

### **3. ILC 转移后会扩散到哪里？**

与 IDC/NST 类似，ILC 可以转移到淋巴结、骨骼、肺部、肝脏和大脑。但是，ILC 也可以扩散到不寻常的部位，如胃肠道（胃、小肠和结肠）、妇科器官（卵巢、子宫）、腹膜（腹部内膜），在极少数情况下会转移到软脑膜（脑和脊髓内膜）<sup>66</sup> 和眼眶组织（眼睛周围的组织）。<sup>67</sup> ILC 最常见的转移部位是骨骼。肺部和肝脏转移在 ILC 中不如 IDC/NST 中常见。<sup>68, 69</sup> 其他不寻常的部位列于 [LBCA 网站上](#)。

### **4. 转移性 ILC 有哪些潜在症状应该报告给医生？**

需要报告的转移性乳腺癌的一些潜在症状可能是骨痛、腹痛、胀气和/或腹胀、呼吸急促、盆腔出血、头痛或视力或眼睛外观变化。由于 ILC 可以转移到不寻常的部位，因此小叶乳腺癌患者及其肿瘤医生发现这些差异，并讨论识别和报告涉及这些不寻常转移部位的其他可能[症状](#)的重要性，这些非常重要。

### **5. 可以使用哪类影像学检查方式寻找转移性 ILC？**

用于识别转移性 ILC 的影像学检查和扫描类型取决于转移部位的位置。目前可用的影像学检查选项与导管乳腺癌的影像学检查选项相同。它们包括 CT 扫描、骨扫描、FDG PET 扫描、FES PET 扫描和 MRI。骨扫描可寻找骨重建的证据，这通常发生在骨转移部位。FDG-PET 利用体内葡萄糖代谢进行显像，是一种用于检测、展现和监测治疗效果的敏感方法。不过，它在检测 ILC 病变方面可能不如 IDC/NST 病变敏感。<sup>70</sup> CT 扫描、PET 扫描和/或 MRI 可用于识别肝脏病变，MRI 可用于可视化其他区域，例如大脑转移。<sup>71</sup> 一种较新的放射性药物 F18 氟雌二醇 (FES) 可靶向雌激素受体，并在某些情况下可用于 ER+ 乳腺癌成像。该显像剂已被 FDA 批准专门用于复发性或转移性乳腺癌的影像学检查。FES 扫描被证明有助于可视化身体某些部位的小叶肿瘤，并且临床试验正在研究 FES 扫描的其他用途。<sup>72</sup> 为了确保获得准确的 FES 检测结果，患者在检测时不能使用氟维司群或他莫昔芬。FES 在检测肝脏病变方面效果较差。<sup>73</sup> 全身 MRI 目前正处于研究调查中，因为当传统的 CT 和 FDG PET 扫描没有用时，它可能有助于可视化 ILC。<sup>74</sup>

### **6. 目前治疗转移性 ILC 的护理标准是什么？**

目前，转移性 ILC 的治疗方式与基于其亚型的其他类型的转移性乳腺癌的治疗方式相同。激素受体阳性转移性乳腺癌患者无论患有转移性 IDC/NST 还是 ILC，都接受相同的治疗，其中抗雌激素药物、靶向治疗和化疗是标准的护理治疗。在有限的研究中，CDK4/6 抑制剂和一种化疗被证实在 ILC 中与在 IDC/NST 中同样有效。<sup>75, 76</sup> 同样，HER2+ 或三阴性转移性乳腺癌患者（无论患者患有 ILC 还是 IDC/NST）均根据治疗指南进行治疗，使用 HER2 靶向治疗和/或化疗。2020 年，美国临床肿瘤学家协会 (ASCO) 公布了可用于所有转移性乳腺癌亚型的治疗类型。<sup>77</sup> 随着治疗方案的研究变化，该在线资源将持续更新。

### **7. 对于新发转移性疾病，是否应考虑原发性肿瘤手术？**

针对新发转移性疾病采用原发性肿瘤手术存在争议。<sup>78</sup> 在美国进行的一项大型随机试验确定，切除原发性肿瘤无法得到总体生存获益，但有助于局部控制癌症并发症，包括皮肤破裂/感染/疼痛或预防乳腺癌复发。<sup>79</sup> 其他几项国际回顾性研究表明，某些患者的总体生存获益可能会有所改善，例如单纯骨同步寡转移性疾病（一个器官中有五个或更少转移）。<sup>80, 81</sup> 新发转移性疾病的初次手术是个人医疗决定，具体取决于个人及其情况，并且应与临床团队讨论做出决定。

## **8.是否建议对转移性疾病进行活检？**

在可行的情况下，通常建议进行活检以确诊远处转移性疾病（如果转移部位可触及）。活检可以确定癌症是否已经转变为另一种亚型（即 ER+ 原发性癌症可以转变为 ER- 转移，由于治疗无反应，这在大约 20% 的病例中可能发生），并有助于确定未来的治疗方案。<sup>65</sup> 如果影像学检查结果无法解释症状，结肠镜检查和/或内镜检查可识别腹部或结肠转移，脑脊液取样 (CSF) 或“脊椎穿刺”有助于确诊转移性 ILC 或软脑膜疾病。<sup>66</sup>

## **9.基因组（体细胞）检测对转移性 ILC 有用吗？**

在初始诊断或疾病进展时，可通过活检或液体活检（血液检测）在组织中进行生物标志物检测，以识别转移性肿瘤中的基因组突变。大多数 ILC 肿瘤含有基因组 CDH1 突变，且目前尚无针对此突变的靶向治疗。大约 40% 的小叶肿瘤携带 PI3 激酶 (PIK3CA) 突变，对此有获批的靶向治疗：用于 ER+ 转移患者的 Alpelisib。大约 5% 的小叶肿瘤携带 HER2 基因 (ERBB2) 突变，会影响 HER2 通路。<sup>82</sup> 奈拉替尼（一种获批用于 HER2+ 乳腺癌的药物）正在进行临床试验，用于治疗转移性 ER+ 乳腺癌，包括 ERBB2 突变的 ILC 患者。<sup>83, 84</sup> 生物标志物测试也可用于确定抗雌激素耐药性，例如发现 ESR1（编码 ER 的基因）突变<sup>85</sup>和其他突变（例如 RB1），这些突变可能会导致对 CDK4/6 抑制剂的耐药性。<sup>86</sup> 在其他研究中，ILC 转移相对于 IDC/NST 显示出更高的肿瘤突变负荷 (TMB) 评分。据认为，这可能会促使使用免疫检查点抑制剂的进一步治疗方案的开发。患有转移性疾病和高肿瘤突变负荷的患者目前是使用免疫检查点抑制剂 Pembrolizumab 治疗的候选者。

## **10. ILC 转移性疾病还需考虑哪些其他检测？**

血液中的肿瘤标志物（如 CA15-3 或 CA27.29）有时用于跟踪转移性疾病的进展或对治疗的反应。

## **11.是否有针对转移性 ILC 的临床试验？**

有许多临床试验可用于转移性乳腺癌患者，也有许多临床试验可用于 ER+ 转移性乳腺癌。其中一些试验的最终分析中可能有小叶组群或 ILC 患者亚群。只有少数试验专门针对转移性 ILC。<sup>87</sup> 目前有一些转移性小叶乳腺癌患者参与的正在进行的影像学试验和专门研究 ILC 治疗效果的欧洲试验。请参阅 [LBCA 网站](#) 以了解目前的 ILC 临床试验。在转移性小叶癌患者临床试验中评估疗效的主要挑战之一是大多数试验要求的 RECIST 标准（实体瘤的疗效评估标准）。<sup>88</sup> 由于 ILC 呈弥漫性分布，它可能无法形成可测量的肿块，因而导致这些患者不适合许多试验。在最近的一项综述中，转移性浸润性小叶癌患者在乳腺癌临床试验中的代表性明显不足。<sup>89</sup> 与 IDC 相比，有转移性 ILC 组群参与的临床试验的第二个关键挑战是，ILC 患者的比例较低，因此跨机构和多中心试验（包括小叶癌组群）之间的合作对于增加试验中的小叶癌患者数量非常重要。临床试验招募可以帮助推进研究，并已被证明可以延长总生存期。<sup>89</sup>

## 其他常见问题解答/资源

### 1.我怎样才能找到临床试验和研究，以了解更多关于 ILC 的信息？

您可通过许多在线工具和链接找到研究和临床试验，例如 [Clinical Trials.gov](#)、[breastcancertrials.org\\*](#) 或 [转移性试验工具\\*](#)。大多数临床试验不具有 ILC 特异性，但可能包括或有一组小叶乳腺癌患者。[LBCA 网站](#) 上列出了一些 ILC 特异性试验。

### 2.我能找到小叶乳腺癌的临床专家吗？

虽然部分肿瘤学家研究 ILC，但他们并不认为自己是专家，目前也没有小叶临床专业。[LBCA](#) 也不推荐特定的医疗服务提供者或治疗机构，无论其专业如何。[LBCA](#) 建议，如果尚未在[国家癌症研究所 \(NCI\)](#) 指定的国内癌症中心接受护理，个人可以寻求这种护理或在此类中心（如方便前往）考虑第二意见。这些癌症中心治疗过更多患者，了解过更多小叶乳腺癌患者，并且是尖端癌症治疗的研究中心。

### 3.我什么时候需要考虑第二意见？

第二意见始终是一种选择，可能让患者在诊断和治疗信息方面更加了解或放心。是否以及何时寻求第二意见是个人决定。可以寻求第二意见以获得治疗建议、放射学解释和病理检查。随着远程医疗的最新发展，虚拟的第二意见也成为了可能。[国家癌症研究所](#) 提供了一些有用的指导，说明您何时可以考虑寻求第二意见。

### 4.我可以在何处了解更多信息？

如需了解更多信息和资源，请浏览 [LBCA 网站](#)：[lobularbreastcancer.org](#)。我们通过我们的网站和社交媒体提供了一个平台，用于展示和讨论当前的 ILC 研究和发现、网络研讨会、视频、关于 ILC 主题和宣传培训的博客，以及为已被诊断或患有 ILC 的个人提供的在线社区。我们还维护当前小叶乳腺癌研究的图书馆，确定 ILC 患者的临床试验，并为 ILC 患者提供宣传机会和工具，患者和护理人员可以学习成为倡导者，以推进研究、提高意识，并让其他人了解 ILC。为此，LBCA 提供有[宣传工具包](#)。[LBCA](#) 还拥有一个 [Facebook 页面](#)，其中发布您可订阅的每月[时事通讯](#)。

**请注意：本常见问题解答仅供参考和教育目的。在这些页面或链接上找到的信息不应取代专业的医疗建议。**

The translation of this document was supported by Seagen.

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Wilson N, Ironside A, Diana A, Oikonomidou O. [Lobular Breast Cancer: A Review](#). *Front Oncol*. 2021 Jan 15;10 PMID: 33520704

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Derkens 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Desmedt C, Zoppoli G, Gundem G, Pruneri G, Larsimont D, Fornili M, Fumagalli D, Brown D, Rothé F, Vincent D, Khedoumi 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.

<sup>8</sup> Michaut M, Chin SF, Majewski I, Severson TM, Bismeyer 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, Lecercf 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.

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> Reference no longer current. See reference 11.

<sup>11</sup> Adapted 2018 ACS Surveillance Research, SEER

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Christgen M, Cserni G, Floris G, Marchio C, Djerroudi L, Kreipe H, Derkens 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

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Lindtner J, Snyder R, Thürlmann 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.

<sup>17</sup> [https://lobularbreastcancer.org/wp-content/uploads/2022/10/Symptoms\\_of\\_ILC\\_2022.pdf](https://lobularbreastcancer.org/wp-content/uploads/2022/10/Symptoms_of_ILC_2022.pdf)

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/breast-invasive-patient.pdf>

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> 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

<sup>26</sup> 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

<sup>27</sup> 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>

<sup>28</sup> Miglietta F, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2021; 7:137

<sup>29</sup> <https://densebreast-info.org/wp-content/uploads/2022/12/Patient-Fact-Sheet-English1222.pdf>

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> 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.

- 
- <sup>32</sup> Wechsler 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
- <sup>33</sup> 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.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> 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.
- <sup>36</sup> 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.
- <sup>37</sup> 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
- <sup>38</sup> 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.
- <sup>39</sup> 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
- <sup>40</sup> 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.
- <sup>41</sup> 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
- <sup>42</sup> 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
- <sup>43</sup> 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>
- <sup>44</sup> 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.
- <sup>45</sup> 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.

<sup>46</sup> 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

<sup>47</sup> 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

<sup>48</sup> Noordhoek I, Treuner K, Putter H, Zhang Y, Wong J, Meershoek-Klein Kranenborg E, Duijm-de Carpenter 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.

<sup>49</sup> 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.

<sup>50</sup> 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

<sup>51</sup> 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

<sup>52</sup> 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/>

<sup>53</sup> 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

<sup>54</sup> 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

<sup>55</sup> 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.

<sup>56</sup> 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.

<sup>57</sup> 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

<sup>58</sup> 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.

<sup>59</sup> <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam>

<sup>60</sup> 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.

<sup>61</sup> 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.

<sup>62</sup> 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>

<sup>63</sup> 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.

<sup>64</sup> 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.

<sup>65</sup> 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-gICNrZvd6xQqZoJHYeMu8CnzKspbdOmzy\\_JfiUtVylUkNGMMDeOBblHAVkUZgIZE1g4UJ--7kAXu6rQihrDTTJA%3D](https://link.springer.com/epdf/10.1007/s10549-022-06572-w?sharing_token=jfKacO89Z0HFMApWZGBI4Pe4RwlQNchNByi7wbcMAY5RzaLmt158Qrv-z7KGSYmJYCjQDvt8mUmM0cLZDow-gICNrZvd6xQqZoJHYeMu8CnzKspbdOmzy_JfiUtVylUkNGMMDeOBblHAVkUZgIZE1g4UJ--7kAXu6rQihrDTTJA%3D)

<sup>66</sup> 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.

<sup>67</sup> 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.

<sup>68</sup> 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.

<sup>69</sup> Mathew A, Rajagopal PS, Villgranc 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

<sup>70</sup> 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.

<sup>71</sup> 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.

<sup>72</sup> <https://lobularbreastcancer.org/ilc-clinical-trials/>

<sup>73</sup> Ulaner GA, Jhaveri K, Chandarlapaty S, Hatzoglou V, Riedl CC, Lewis JS, Mauguen A. Head-to-Head Evaluation of <sup>18</sup>F-FES and <sup>18</sup>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.

<sup>74</sup> 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.

<sup>75</sup> 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.

<sup>76</sup> Pérez-García 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

<sup>77</sup> <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-metastatic/types-treatment>

<sup>78</sup> 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

<sup>79</sup> 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

<sup>80</sup> 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.

<sup>81</sup> 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

<sup>82</sup> Kurozumi S, Alsalem 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

<sup>83</sup> 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 MuHER. *Cancer Res.* 2021;81(suppl 13):CT026. doi:10.1158/1538-7445.

<sup>84</sup> 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>

<sup>85</sup> 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>

<sup>86</sup> 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.

<sup>87</sup> 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>

<sup>88</sup> 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.

<sup>89</sup> 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.