



浸潤性小葉癌 (ILC) 的常見問答

2018 年出版；於 2023 年 1 月 26 日更新。

這些常見問答 (FAQ) 僅用於資訊和教育目的，以協助患者和護理人員理解小葉乳腺癌。請注意，本文件中提供的答案反映了美國的普遍意見。這些資訊並不是為了取代患者從其醫療保健提供者獲得的建議和資訊。我們需要更多的研究和臨床試驗來改善內分泌治療、化療、免疫療法、成像和靶向治療等治療的結果，以及未來潛在的靶向治療或免疫治療，這些治療可能會為 ILC 患者帶來更好的長期結果。[您可以點此連結，了解小葉乳腺癌聯盟 \(LBCA\) 關於 ILC 研究重點的更多資訊。](#)

小葉癌常見問答

1.什麼是浸潤性（或浸潤性）小葉癌 (ILC) · 為何它獨一無二？

ILC 是繼浸潤性導管癌 (IDC) 之後第二常見的乳腺癌組織學亞型，也稱為無特殊類型浸潤性導管癌 (IDC/NST)。ILC 通常是一種低級別和惰性的增殖性癌症，這代表癌細胞看起來更像正常細胞，並且癌症傾向於緩慢生長和擴散。和大多數乳腺癌一樣，ILC 往往是雌激素受體 (ER) 呈陽性，孕激素受體 (PR) 呈陽性，以及人表皮生長因子受體 2 (HER2) 呈陰性。ILC 有時會出現三種受體皆陰性（缺乏 ER、PR 和 Her2 的表現）或 HER2+，但這種情況很少見。很明顯，ILC 的臨牀行為和分子特徵與 IDC 不同。^{1, 2, 3} ILC 的一個重要特徵是癌細胞失去「黏在一起」的能力，稱為「細胞間黏附」。缺乏細胞黏附代表 ILC 不會像 IDC/NST 等其他類型乳腺癌腫瘤那樣形成腫塊。相反，腫瘤可能以所謂的「彌漫性浸潤」方式生長，或者更直接以獨立細胞線的形式生長。在 ILC 中，細胞無法黏在一起是因為遺失一種稱為 E-鈣黏蛋白的功能蛋白質。^{4, 5} 失去 E-鈣黏蛋白通常是由於 CDH1 基因的不活化突變。ILC 腫瘤的生長方式，可能在檢查、成像和診斷時更難感覺到腫瘤，^{1, 3, 6} 因此腫瘤在診斷時可能更大和 / 或更晚期。此外，還有其他分子特徵在 ILC 與 IDC 中更普遍或更不常見。^{7, 8}

2.ILC 有多常見？

ILC 是臨床診斷第二常見的乳腺癌組織學類型，約佔所有乳腺癌的 10-15%。⁹ 據統計，每年約診斷出 43000 例新的 ILC 病例。¹⁰ 相較於腎癌、腦癌、胰腺癌、肝癌或卵巢癌，ILC 影響到更多女性。¹¹ 自 2004 年以來，所有類型的乳腺癌的發病率每年增加 0.5%。¹²

3.ILC 有哪些不同的亞型？

經典型 ILC 是小葉乳腺癌最常見的亞型，但 ILC 還有其他亞型，例如多形型 ILC（小於 ILC 的 5%），¹³ 這通常具有更高的增殖指數 (Ki67) 和更高的級別，這代表癌症比典型 ILC 生長得更快、更積極。與經典型 ILC 相比，多形型 ILC 也表現出更少的激素受體陽性，以及更高的 HER2 過度表現（陽性）。其他較不常見的 ILC 亞型包括腎小管小葉、實性肺和肺泡，它們具有不同的細胞和顯微鏡特徵。²

4.ILC 與更常見的 IDC/NST (浸潤性導管癌) 有何不同 ?

IDC/NST 是最常見的乳腺癌類型。IDC/NST 癌細胞具有與 ILC 不同的外觀、腫瘤活性，及生物學 / 行為。不同於 ILC，大多數 IDC/NST 腫瘤會顯示出 E-鈣黏蛋白，並傾向於在乳房中形成腫塊。某些轉移性 ILC 患者轉移的可能性更高，這些器官部位不如 IDC/NST 轉移的部位常見，例如胃腸道。¹⁴ ILC 患者往往年齡較大，診斷時腫瘤較大，晚期出現，陽性淋巴結數量較多。ILC 的這些獨特特性，在初始診斷、分期成像和臨床試驗招募方面造成了挑戰。

5.ILC 與 IDC/NST 在長期存活率方面有何不同 ?

儘管與 IDC/NST 腫瘤相比，原發性 ILC 腫瘤的分級和增殖程度較低，但在初始治療後仍然會復發。最近的研究表明，與 IDC/NST 患者相比，ILC 患者五年後晚期復發的傾向更高。有些研究顯示，與 IDC/NST 患者相比，某些 ILC 患者的生存率可能略差，但尚未有研究具體指出這適用於哪些 ILC 患者亞群。^{15, 16}

6.ILC 的物理特性是什麼 ?

乳腺原發性 ILC 的症狀可以從沒有到乳腺組織中的可見變化不等。在自我檢查時，ILC 患者有時可以感覺到組織堅硬或腫塊。鼓勵患者進行定期自我檢查，以感覺 / 注意到變化或差異。有任何新發現的堅硬組織腫塊，都應接受進一步評估。乳腺癌（包括 ILC）有時可能導致皮膚視覺起皺或拉扯，變平或內陷，不明原因的皮膚硬化或乳房視覺凹陷或凹陷。一邊乳房可能看起來更大，或形狀與另一邊不同。有時，當腫瘤拉扯其周圍的組織時，患者可能會出現乳房萎縮。乳房疼痛不太常見。ILC 在自我檢查中可能根本無法檢測到，即使腫瘤很大。^{3, 17} 患者可能感覺到腋窩（腋下區域）淋巴結腫大，也可能感覺不到。若您有任何可疑發現，請立即向醫生報告。

7.ILC 是否存在遺傳性基因風險因素 ?

雖然某些基因的突變會增加患乳腺癌的風險，但 CDH1 基因中的特定遺傳突變，可以帶來 ILC 和遺傳性瀰漫性胃癌 (HDGC) 的終生風險。大多數 ILC 患者沒有這種突變，這種突變很少見。¹⁸更常見的是，若有乳腺癌的個人或家族史，^{19, 20}若患者在診斷時年齡大於 50 歲，且取決於個人家族史和種族，則患者可能會在診斷時轉診進行基因檢測。²¹ 對於 50 歲以下雙側乳房患有小葉性乳腺癌的患者，或有小葉乳腺癌家族史且在 45 歲之前，一側乳房經診斷出罹癌的患者，可進行 CDH1 突變特異性檢測。²² 其他基因（包括 BRCA1, BRCA2, CHEK2 和 PALB2）的突變也會增加患乳腺癌的風險。²³

8.什麼是非典型小葉增生 (ALH) 和小葉原位癌 (LCIS) ?

一般不認為非典型小葉增生和 LCIS，但是這兩種病變都由異常細胞組成，這些細胞具有 ILC 中可見的癌細胞特徵。增生是細胞過度生長，而「非典型」增生代表細胞看起來異常。在這兩種病變中，異常細胞都在乳腺的小葉（乳腺）或導管內生長，但尚未開始通過小葉 / 導管壁生長。乳腺中這些病變的診斷，與任一邊乳房罹患乳腺癌的風險增加有關。我們還將這些病變視為「浸潤性乳腺癌的非專性前兆」，這代表 ALH 或 LCIS 患者可能永遠不會患上癌症。因此，這些病理學發現被視為乳腺癌風險增加的標誌。²⁴

9.LCIS 有哪些不同的亞型和變體？

LCIS 代表患者風險增加，並且可能有任一側乳房（不一定是 ILC）罹患乳腺癌。世界衛生組織 (WHO) 現在對 LCIS 的三種變體進行了分類：經典型 (CLCIS)、旺熾型 (FLCIS) 和多形型 (PLCIS)。這些非侵入性變體與同名的侵入性變體，具有一些分子與同名侵入性變體相同的分子特徵，代表細胞起源類似。在許多機構中，經典型 LCIS 患者由於上期率低（即侵入性病例率低），而未轉診進行切除（即手術）。LCIS 多形型和旺熾型被視為遺傳和生物學上比經典型 LCIS 更晚期的病變。經粗針切片診斷的 CLCIS、FLCIS 和 PLCIS，有時會採用手術切除治療。手術後，這些樣本的最終診斷有高達 40% 可能升級為浸潤性癌症。²⁵

小葉乳腺癌病理學問題

1.組織學亞型是什麼意思？

組織學是指使用顯微鏡檢查細胞時所看到的情況。組織學亞型是癌症（如 ILC）可以根據顯微鏡下觀察到的某些特徵，分為較小的群體。

2.乳腺癌中的重要受體是什麼？

受體是在細胞表面或細胞內發現的蛋白質。這些受體與非常特異性的蛋白質（配體）結合。在乳腺癌中重要的受體例子是雌激素和孕激素受體（ER 或 PR），或人表皮生長因數受體 2（也稱為 HER2）。當配體與受體結合時，會發生特定的細胞活動，例如刺激細胞生長或遷移。當細胞是受體「陽性」時，代表癌細胞表現了大量的這種受體。這在乳腺癌中很重要，因為 HER2+ 或 ER+（「陽性」）的癌症，代表癌細胞最有可能分別對 HER2 或 ER 的靶向治療做出反應（被殺死）。「陰性」則代表它們不會。若癌症是激素受體（ER 和 PR）陰性而 HER2 陰性，則被視為是三陰性乳腺癌 (TNBC)。雄激素受體 (AR)^{26, 27} 陽性和 HER2 低陽性，已成為乳腺癌靶向治療的研究的領域。

3.什麼是 IHC 測試？

IHC（免疫組織化學）測試是對切片或手術中取出的乳腺癌組織進行的特殊染色過程。IHC 檢測由病理科在乳腺癌診斷期間進行，用來查看癌細胞是否表現雌激素 (ER) 和黃體酮 (PR)，以及人表皮生長因數受體 2 (HER2)。它還有助於確定乳腺癌是導管還是小葉，使用蛋白質 E-鈣黏蛋白的表現或缺席。最後，它可以使用蛋白質 Ki67 或 MIB1 等標記物，協助確定腫瘤的生長速度。

4.Ki-67 是什麼？

Ki-67 是一種隨著細胞準備生長（分裂）而增加的蛋白質。染色過程可以測量 Ki-67 陽性腫瘤細胞的百分比。陽性細胞越多，它們分裂和形成新細胞的速度就越快，因此 Ki-67 可以當成癌症生長速度的標誌。Ki-67 水準不是例行測試，但在某些情況下，可能有助於引導您的團隊做出治療決策。

5.乳房緻密會導致 ILC 嗎？

乳房密度反映了纖維腺組織的數量與乳房中脂肪組織的數量相比。乳腺組織緻密的女性患任何類型的乳腺癌的風險都是兩倍。醫學界目前沒有密度是否會增加特定乳腺癌類型（如小葉）風險的相關數據。乳房 X 光檢查報告將組織密度從 BI-RADS 1 到 4 分類，四代表「非常密集」。中度（3 類）至極緻密乳房（4 類）的女性可接受補充篩查方法，因為在緻密乳房中難以檢測到 ILC。²⁸

6. 關連激素替代療法 (HRT) 與發展 LCIS/ILC 之間是否存在？

使用黃體酮和雌激素的停經後激素替代療法，與乳腺癌風險增加有關。雖然還沒有大型研究來確定使用 HRT 是否會增加患小葉性乳腺癌的風險，但一項將非 HRT 使用者與使用雌激素和孕激素聯合替代療法 (CHRT) 的患者進行比較的研究發現，使用 HRT 至少六個月的人，罹患小葉乳腺癌的風險升高。²⁹

小葉影像學檢查常見問答

1. 例行篩檢和診斷性乳房 X 光檢查有什麼區別？

篩檢乳房 X 光檢查是針對沒有乳腺癌癥兆或症狀，以及在過去三年中沒有乳腺癌診斷的女性所進行。一般人的乳腺癌篩檢旨在檢測未被懷疑的早期乳腺癌。診斷性乳房 X 光檢查通常是針對近期有乳腺癌病史、症狀或體格檢查結果異常的女性，或者在篩檢乳房 X 光檢查時發現異常時被認為罹患乳腺癌風險較高的女性進行隨訪。

2. 為什麼在乳房 X 光檢查中較難看到 ILC？

ILC 通常以線性模式通過乳房生長，不會改變周圍的結構，或形成離散的硬塊或腫塊。這就是 ILC 在乳房 X 光檢查和超音波檢查中，比 IDC/NST 更難檢測的原因。在某些 ILC 研究中，緻密的乳腺組織進一步將乳房 X 光檢查的敏感性降低到低至 11%。^{3, 30}

3. 是否有替代乳房 X 光檢查的成像工具？

超音波 (US) 可用於乳腺緻密或乳腺癌風險增加的女性，藉此輔助成像。在乳房 X 光檢查正常的女性中，超音波在每 1000 名接受篩檢的女性中，可以檢測到額外的 3.5 例癌症。

我們建議將核磁共振成像 (MRI) 用於終生患乳腺癌風險超過 20% 的女性，例如具有 BRCA1 和 BRCA2 基因突變、乳腺癌家族史、年輕時乳腺癌個人史，以及乳腺緻密的乳腺癌倖存者。在所有檢測乳腺癌的成像方式中，它具有最高的靈敏度。³¹ MRI 也可用於某些乳腺癌的術前分期。在最近一項在小葉乳腺癌手術前使用 MRI 的研究中，由於術前 MRI 結果，21.5% 的小葉患者將手術計劃從保存乳房手術改為另一次手術。MRI 的最終手術病理相關性，優於超音波或乳房 X 光檢查。MRI 可以識別乳房 X 光檢查中未見的腫瘤多灶區域，這些資訊有助於選擇手術干預的程度。^{32, 33}

對比增強光譜乳房 X 光檢查 (CESM) 是一種特殊的乳房 X 光檢查，使用造影劑來說明定位乳腺腫瘤的大小和範圍。幾項小型研究表明，它在靈敏度和假陽性結果方面優於 2D 乳房 X 光檢查和 MRI，對於有乳腺癌病史和緻密乳房的女性，或乳腺癌中等風險的女性的篩檢可能特別有用。^{34, 35} 複製和驗證這些發現的研究正在進行中。因此，CESM 不能廣泛使用，也不是標準護理的一部分。

分子乳腺成像 (MBI) 是另一種使用放射性追蹤劑來凸顯追蹤劑吸收的異常組織的技術。它的檢出率幾乎與 MRI 相當，對乳腺組織緻密的患者尤其有用。³⁶ 但是，與其他乳房成像方式不同，每個乳房的圖像需要耗時 10 分鐘，放射性追蹤劑會將整個身體暴露在輻射中。MBI 對乳腺緻密的女性特別有幫助，當 MRI 不可用 / 無法進行時，也可能有幫助，但目前尚無關於使用的臨床共識，且該影像學檢查不是標準治療的一部分。³⁷ 當 MRI 可用時，很少有中心會使用 MBI。

4. 完成早期 (1-3) ILC 癌症治療後，建議進行哪些成像？

治療完成後，通常建議每年進行乳房 X 光檢查，因為已經證明在該人群中，它顯著提高了乳腺癌的生存率。³⁸若乳房 X 光檢查遺漏了 ILC，則可能建議進行補充成像，例如 US 和 MRI。由於個人狀況差異，最終決定將取決於患者和他們的醫療團隊。

小葉治療常見問答

1. 原發性小葉乳腺癌（乳腺癌）的當前護理標準是什麼？

個別患者的 ILC 治療計劃取決於許多因素，包括癌症的大小和等級、遺傳因素、淋巴結受累，以及患者的整體健康情況和個人偏好。目前沒有針對 ILC 的治療指南。激素受體陽性 ILC 早期治療的標準治療與激素受體陽性 IDC/NST 的治療相同。推薦的治療可能包括手術（乳房腫瘤切除術或乳房切除術）、放射性治療和全身治療，如化療或激素治療。

• 手術

手術計劃考慮如何最好地切除所有癌症（即在切除的組織周圍達成「清晰的邊緣」）。若腫瘤太大無法切除，無法留下足夠的無癌邊緣或足夠的正常乳腺組織，那麼可能建議進行乳房切除術。³ 腫瘤整形腫塊切除術是一種去除更多組織的特殊技術，且經研究證明在 ILC 中能更有效地清除邊緣。³⁹ 若切緣是陽性，則初始保留乳房治療可能需要額外的手術，以切除進一步的癌組織。對於小葉癌尤其如此，小葉癌更常表現為瀰漫性疾病和多灶性病變（乳腺內癌症受累的幾個區域），這些病變可能難以通過術前成像和手術期間發現。⁴⁰ 長期數據表明，手術的選擇（腫塊切除術與乳房切除術）不會影響長期生存。^{41, 42}

新輔助治療（手術前全身內科治療）後進行腫塊切除術，可以作為減小腫瘤大小以促進手術切除的替代選擇，並在切除前評估腫瘤對治療的反應，以幫助指導術後治療。

乳房切除術後手術選擇包括美觀的平面閉合（即不重建）、乳房植入物，或使用患者自身的脂肪或肌肉來創造新乳房的皮瓣手術。患者通常被轉診到整形外科，以討論乳房切除術後的選擇。

• 放射線

放射線治療，也稱為放射治療，使用高能量殺死癌細胞內的遺傳物質。個人的治療計劃可能包括基於他們是否接受乳房腫瘤切除術或乳房切除術、腫瘤位置，以及其他因素的放射治療。

切除或識別陽性淋巴結後，外照射放射治療 (EBRT) 將放射線聚焦到身體的特定區域，例如乳房、鎖骨上區域（胸壁）和腋窩（腋下區域）。這可以破壞癌症的任何剩餘微觀區域，以防止局部復發。

醫界已針對使用乳腺部分放療 (PBI)⁴³ 和術中放射治療^{44, 45} 替代 ERBT 進行研究，但尚未有結論證明對 ILC 的常規使用同樣有效。

• 醫學療法

腫瘤切除後進行藥物治療（也稱為系統治療）的主要原因，是防止乳腺癌和身體其他部位的癌症復發。有許多不同類別的藥物治療，包括內分泌治療、化療、免疫治療和其他靶向治療。

• 內分泌（抗荷爾蒙）療法

由於許多小葉癌是激素受體 (ER) 呈陽性，內分泌療法是治療此類癌症的主要手段。芳香化酶抑製劑 (AI) 通常用於停經後女性，泰莫西芬則用於停經前女性。某些停經前女性將會接受泰莫西芬 (tamoxifen) 或與卵巢抑制相結合的 AI，特別是那些癌症復發風險高的患者。一項比較復乳納膜衣錠 (letrozole) 泰莫西芬的大型回顧型試驗顯示，復乳納膜衣錠用於小葉癌與導管癌患者的效果更優秀，但這需要進一步驗證。⁴⁶ 目前有一項臨床試驗正在研究，特定的內分泌治療是否可能對患有 ILC 的停經後女性更有效。

內分泌治療的標準持續時間為五年，儘管確定內分泌治療的最佳持續時間是醫界積極研究的領域；乳腺癌指數以及其他因素（腫瘤大小、分級和淋巴結受累）可以協助指導將內分泌治療延長至五年以上的決策。^{47, 48}

• 化學療法

化療決策由多種因素決定，包括臨床和病理特徵，如腫瘤大小、陽性或陰性淋巴液、腫瘤分級、腫瘤標誌物和分子預測檢測，如 Mammprint 或 Oncotype。預測測試可能有助於確定特定癌症是否會從化療中受益，然而，這些測試對 ILC 的實用性直到最近才出現。⁴⁹ 一項研究報告指出，在手術治療（新輔助化療）前對患者進行化療時，ILC 的病理完全緩解低於 IDC。⁵⁰ 回顧性研究顯示，ILC 和 IDC 對全身治療的反應存在一些差異。⁵¹ 與 IDC 患者類似，具有特定高危因素（例如三陰性亞型或高級別腫瘤）的 ILC 患者，往往對化療有更好的反應。⁵²

2. 標靶什麼是治療？

內分泌治療是最常用的標靶治療。其他標靶治療可與內分泌治療一起使用，當內分泌治療不合適時，可使用其他標靶治療。某些標靶治療僅用於第四期或轉移性乳腺癌，而其他標靶治療可用於早期癌症。

週期蛋白依賴性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制劑是口服標靶治療，可阻斷一種稱為週期蛋白依賴性激酶的蛋白質，使腫瘤細胞停止分裂並產生新的自身複製。這些抑制劑可與內分泌治療聯合用於治療晚期或轉移性、ER 陽性 / HER2 陰性乳腺癌。只有一種 CDK4/6 抑制劑被批准用於某些特定的早期乳腺癌病例。某些具有明確高風險特徵的患者，可能被建議接受這種治療。⁵³

免疫療法（包括檢查點抑制劑和其他類型的免疫療法）是影響癌細胞避開免疫系統能力的藥物。一種常用藥物已被批准用於早期和轉移性三陰性乳腺癌。醫界正在進行積極的研究，以確定在 ER 陽性和 HER2 陽性乳腺癌中使用免疫療法是否有作用。

聚 (ADP-核糖) 聚合酶(PARP) 抑制劑是口服藥物，專門用於 BRCA1 或 BRCA2 突變的 HER2 陰性乳腺癌患者。⁵⁴ PARP 蛋白參與 DNA 修復，並伴有 BRCA 突變功能異常。目前有兩種 PARP 抑制劑常用於轉移性乳腺癌治療。其中之一也被批准作為 BRCA 突變患者高風險早期乳腺癌治療的一部分。⁵⁵

單株抗體和複合體抗體藥物 (ADC) 則用於 HER2 陽性乳腺癌，來針對 HER2 蛋白。其中一種抗體藥物現在也被批准用於治療 HER2 低轉移性乳腺癌。⁵⁶

PIK3CA 抑制劑會阻斷乳腺癌的關鍵訊號路徑。目前唯一批准的 PIK3CA 抑制劑是 Alpelisib，主要給具有 PIK3CA 突變的轉移性 ER 陽性乳腺癌患者使用。

如需標靶治療的更多資訊：<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>

3.ILC 患者可以採取任何措施來降低復發風險嗎？

ILC 通常是一種雌激素敏感疾病。ER 陽性的 ILC 患者在服用含有或模仿雌激素的處方藥、或順勢療法藥物、或補充劑（包括緩解更年期癥狀的激素替代療法、補充劑或其他含有或模仿雌激素的產品）之前，應諮詢其醫療團隊。⁵⁷ 預防乳腺癌復發的一般健康生活方式建議也適用於 ILC 患者，包括健康飲食、避免體重增加（雌激素在脂肪/脂肪組織中產生）、運動、不飲酒和減輕壓力。特別是運動已被證明對長期生存率和乳腺癌特異性死亡率有積極影響。⁵⁸

4. 僅使用補充或替代藥物治療是否可以有效治療 ILC？

乳腺癌的補充和替代醫學治療 (CAM) 包括身心療法，如冥想和生物回饋；基於生物學的做法，如維生素、草藥和飲食改變；按摩和脊椎按摩治療等手法；和其他治療系統，包括阿育吠陀、中醫、自然療法和順勢療法醫學。雖然一些 CAM 療法通常安全，並且可以緩解癌症治療的不適，但其他 CAM 療法可能有害，特別是在不使用標準藥物治療的情況下。⁵⁹ 幾項研究表明，僅依靠 CAM 進行乳腺癌治療的女性結果更差。^{60, 61, 62, 63, 64}

轉移型小葉乳腺癌常見問答

1. 什麼是轉移型小葉乳腺癌？

已經擴散到乳房和局部淋巴結以外的乳腺癌，都被認為是第四期或轉移性乳腺癌。轉移性乳腺癌是可以治療的，但不能被認為是可以治癒的。透過標靶治療和化療，轉移型小葉乳腺癌患者通常可以存活多年。某些患者最初被診斷為癌症已經在第四期（新發轉移性 ILC），而對於其他患者，這種癌症可以在數年後在遠處部位/其他器官復發（遠處復發轉移性 ILC）。若最初的乳腺腫瘤病理學是 ILC，則在遠離乳房的遠處發現的腫瘤通常也是 ILC，但是，轉移有時可以是異質性的（不同的腫瘤可能具有不同的特徵），或者可以復發為具有不同受體狀態的 ILC，例如 HER2+ 或三重陰性特徵。⁶⁵

2. 小葉乳腺癌會復發或擴散嗎？

與導管乳腺癌或乳腺癌 NST 一樣，小葉乳腺癌可以在初步診斷后的任何時間復發。它也可以首先被檢測/診斷為第四期（稱為新發疾病），並且首先出現在乳房以外的部位（例如骨骼、肝臟、肺部），即使尚未在乳房中檢測到癌症。研究表示，ILC 通常比 IDC 晚復發，在最初診斷癌症 10 年後復發得更多。¹⁶

3. ILC 轉移時會在哪裡擴散？

與 IDC/NST 類似，ILC 會轉移到淋巴結、骨骼、肺、肝臟和大腦。然而，ILC 也會擴散到獨特的部位，例如胃腸道（胃、小腸和結腸）、婦科器官（卵巢、子宮）、腹膜（腹部內膜），在極少數情況下，軟腦膜（大腦和脊髓內膜）⁶⁶ 和眼眶組織（眼睛周圍的組織）。⁶⁷ ILC 轉移最常見的部位是骨頭。肺臟和肝臟轉移在 ILC 中不若在 IDC/NST 常見。^{68, 69} 其他不尋常的位置列在 [LBCA 網站上](#)。

4. 症狀轉移型 ILC 有哪些潛在應該向醫生報告？

要向醫生報告的轉移性乳腺癌的某些潛在症狀可能是骨頭痛、腹痛、腹脹和 / 或腹脹、呼吸急促、盆腔出血、頭痛或視力或眼睛外觀的變化。由於 ILC 會轉移到不常見的部位，因此小葉乳腺癌患者及其腫瘤學家必須意識到這些差異，並討論識別和報告涉及這些不尋常轉移部位的其他可能症狀的重要性。

5. 要使用什麼類型的成像來尋找轉移性 ILC？

用於識別轉移性 ILC 的影像學檢查和掃描類型，取決於轉移部位的位置。目前可用的成像選項與導管乳腺癌的成像選項相同。包括 CT 掃描、骨頭掃描、FDG PET 掃描、FES PET 掃描和 MRI。骨頭掃描尋找骨頭重塑的證據，這通常發生在骨頭轉移部位。FDG-PET 利用體內葡萄糖代謝攝取，是一種檢測、分期和監測治療效果的靈敏方法。但是，它在檢測 ILC 病變方面的敏感性可能低於檢測 IDC/NST 病變。⁷⁰ CT 掃描、PET 掃描和 / 或 MRI 可用於識別肝臟病變，MRI 可用於可視化其他區域，例如大腦轉移。⁷¹ 一種較新的放射性藥物 F18 氟雌二醇 (FES) 標靶雌激素受體，在某些情況下可用於 ER+ 乳腺癌成像。這種成像劑已被 FDA 批准專門用於成像復發性或轉移性乳腺癌。FES 掃描經證明有助於可視化身體某些部位的小葉腫瘤，且醫界正在臨床試驗中研究 FES 掃描的其他用途。⁷² 為了確保 FES 測試準確，患者在測試時可能沒有使用氟維司群或泰莫西芬。FES 在檢測肝臟病變方面效果較差。⁷³ 醫界正在研究中調查全身 MRI，因為當傳統的 CT 和 FDG PET 掃描沒有用時，幫助可視化 ILC 可能是具備價值。⁷⁴

6. 目前治療轉移性 ILC 的護理標準是什麼？

目前，轉移性 ILC 的治療方式與基於其亞型的其他類型的轉移性乳腺癌相同。激素受體陽性轉移性乳腺癌患者，無論患有轉移性 IDC/NST 或 ILC，都接受相同的治療，其中抗雌激素藥物、標靶治療和化療是標準的護理治療。在有限的研究中，CDK4/6 抑制劑和一種化療在 ILC 中與在 IDC/NST 中一樣有效。^{75, 76} 同樣地，HER2+ 或三陰性轉移性乳腺癌患者，則根據治療指南進行治療，無論患者患有 ILC 還是 IDC/NST，使用 HER2 靶向治療和 / 或化療。美國臨床腫瘤學家協會 (ASCO) 於 2020 年發表了可用於所有轉移性乳腺癌亞型的治療類型。⁷⁷ 隨著治療方案的研究變化，該線上資源將持續更新。

7. 對於新發轉移性疾病，是否應考慮原發腫瘤手術？

新發轉移性疾病中原發腫瘤的手術存在爭議。⁷⁸ 美國進行的一項大型隨機試驗確定，切除原發性腫瘤對總體生存率無益，但有助於局部控制癌症併發症，包括皮膚龜裂 / 感染 / 疼痛或預防乳癌復發。⁷⁹ 其他幾項國際回顧性研究顯示，某些患者的總體生存率獲益可能會有所改善，例如純骨寡轉移性疾病（一個器官中有五個或更少的轉移）。^{80, 81} 新發轉移性疾病的初次手術是個人醫療決定，具體取決於個人及其情況，應與臨床團隊討論做出決定。

8. 是否建議對轉移性疾病進行切片檢查？

在可行的情況下，通常建議進行切片檢查，才能確診遠處轉移性疾病（如果轉移部位可觸及）。切片檢查可以確定癌症是否已經轉變為另一種亞型（即 ER+ 原發性癌症可以變成 ER-轉移），由於治療耐藥性，這在大約 20% 病例中可能發生），並有助於確定未來的治療方案。⁶⁵ 若影像學檢查結果無法解釋症狀，結腸鏡檢查和 / 或內鏡檢查可識別腹部或結腸轉移，腦脊液取樣 (CSF) 或「脊椎穿刺」有助於確診轉移性 ILC 或軟腦膜疾病。⁶⁶

9.基因組（體細胞）檢測對轉移型 ILC 有用嗎？

在初始診斷或疾病進展時，可透過切片檢查或液體切片檢查（血液檢測），在組織中進行生物標誌物檢測，以識別轉移性腫瘤中的基因組突變。多數 ILC 腫瘤含有基因組 CDH1 突變，目前尚無標靶治療。大約 40% 的小葉腫瘤攜帶 PI3 激酶 (PIK3CA) 突變，對此有核准的標靶治療：用於 ER+ 轉移患者的 Alpelisib。大約 5% 的小葉腫瘤攜帶 HER2 基因 (ERBB2) 突變，影響 HER2 路徑。⁸² 醫界正在研究來那替尼 (Neratinib，一種獲批准用於 HER2+ 乳腺癌的藥物)，用於治療轉移性 ER+ 乳腺癌，包括 ILC 患者，ERBB2 突變正在進行臨床試驗。^{83, 84} 生物標誌物測試也可用於確定抗雌激素耐藥性，例如發現 ESR1 (編碼 ER 的基因) 突變⁸⁵和其他突變（例如 RB1），這些突變可能賦予對 CDK4/6 抑製劑的耐藥性。⁸⁶ 在其他研究中，ILC 轉移相對於 IDC/NST 顯示出更高的腫瘤突變負荷 (TMB) 評分。醫界認為，這可能會促使使用免疫檢查點抑制劑，開發進一步的治療方案。患有轉移性疾病和高腫瘤突變負荷的患者，目前是免疫檢查點抑制劑 pembrolizumab 治療的目標。

10. ILC 轉移型疾病還可以考慮哪些其他檢查？

血液中的腫瘤標誌物（如 CA15-3 或 CA27.29），有時會用來跟蹤轉移型疾病的進展或對治療的反應。

11.是否有轉移型 ILC 的臨床試驗？

有許多臨床試驗可用於轉移型乳腺癌患者，許多臨床試驗可用於 ER+ 轉移性乳腺癌。其中一些試驗在最終分析中可能有小葉併列或 ILC 患者亞群。只有少數試驗專門針對轉移型 ILC。⁸⁷ 某些正在進行的影像學試驗，包括轉移型小葉乳腺癌患者，及歐洲專門研究 ILC 治療效果的試驗。請參閱 [LBCA 網站](#) 了解目前的 ILC 臨床試驗。在小葉轉移患者臨床試驗中評估療效的主要挑戰之一，是多數試驗要求的 RECIST 標準（實體瘤的反應評估標準）。⁸⁸ 由於 ILC 的瀰漫模式，它可能無法形成可測量的腫塊，使這些患者不適合許多試驗。在最近的一項審查中，轉移型浸潤性小葉癌患者在乳腺癌臨床試驗中的代表性明顯不足。⁸⁹ 與 IDC 相比，進行包括轉移型 ILC 併列的臨床試驗的第二個關鍵挑戰，是 ILC 患者的百分比較低，因此跨機構並納入小葉併列的多中心試驗之間的合作，對於增加試驗中的小葉患者數量非常重要。臨床試驗招募可以幫助推進研究，並已證明可以延長總存活率。⁸⁹

其他常見問答 / 資源

1.要我怎樣才能找到臨床試驗和研究，以了解更多關於 ILC 的資訊？

有許多線上工具和連結可以找到研究和臨床試驗，例如 [Clinical Trials.gov](#)、[breastcancertrials.org*](#) 或轉移試驗工具*。大多數臨床試驗不是針對 ILC，但可能包括或有一組小葉乳腺癌患者。[LBCA 網站上列出了一些專門針對 ILC 的試驗。](#)

2.我能去找哪些小葉乳腺癌的臨床專家？

儘管某些腫瘤學家會研究 ILC，他們並不認為自己是專家，目前並沒有小葉臨床專業。LBCA 也不推薦特定的醫療服務提供者或治療機構，無論其專業如何。LBCA 建議，若尚未在[全國國家癌症研究所 \(NCI\)](#) 指定的癌症中心接受照護，個人可以尋求這種護理，或在此類中心考慮第二意見。這些癌症中心治療更多的患者，看過更多的小葉乳腺癌患者，並且是研究和尖端癌症治療的中心。

3.我何時該考慮第二意見？

第二意見始終是一種選擇，可能會為診斷和治療資訊提供某些保證，或讓診斷及治療意見更清楚。是否以及何時尋求第二意見是個人決定。患者可以尋求第二意見以獲得治療建議、放射線醫學解釋和病理學審查。隨著遠端醫療的最新進展，患者也可以尋求虛擬的第二意見。[美國國家癌症研究所](#)提供了一些有用的指導，說明您何時可以考慮尋求第二意見。

4.我可以在何處了解更多資訊？

如需造訪更多資訊和資源，請造訪 [LBCA 網站](#)：[lobularbreastcancer.org](#)。我們透過網站和社交媒體提供了一個平台，用來展示和討論當前的 ILC 研究和發現、以及 ILC 主題和宣傳培訓相關的網路研討會、影片以及部落格，並為已被診斷或與 ILC 共存的患者提供線上社群。我們同時經營一個當前小葉乳腺癌研究的圖書館，找出招募 ILC 患者的臨床試驗，並為 ILC 患者提供倡導機會和工具，患者和護理人員可以學習成為宣導者，以推進研究，提高認識，並教育他人了解 ILC。LBCA 為此提供了一個[宣傳工具包](#)。LBCA 還擁有一個 [Facebook 專頁](#)，並發行可供訂閱的每月[電子報](#)。

請注意：本常見問答僅供參考和教育之用。這些頁面或連結提供的資訊，不應取代專業的醫療建議。

The translation of this document was supported by Seagen.

¹ Ciriello G, Gatzka 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 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.

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, 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.

⁸ 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, Lecerc 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, 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

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

²⁹ 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.

³⁰ 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.

³¹ 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

³² 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.

- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ 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
- ³⁷ 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.
- ³⁸ 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
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ 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
- ⁴¹ 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
- ⁴² 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>
- ⁴³ 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.
- ⁴⁴ 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 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.
- 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-gICNrZvd6xQqZoJHYeMu8CnzKspbdOmzy_JfiUtVylUkNGMMDeOBbLHAVkUZglZE1g4UJ--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 ¹⁸F-FES and ¹⁸F-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, 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

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.