

BRUSTKREBS IST NICHT GLEICH BRUSTKREBS: FOKUS AUF DAS LOBULÄRE KARZINOM

Agenda

- 17:00 - 17:05 **Begrüßung**
Dr. Johannes Holtschmidt
- 17:05 - 17:15 **Was gibt es aus der Sicht des Pathologen zum lobulären Mammakarzinom (ILC)**
Prof. Dr. Carsten Denkert
- 17:15 - 17:25 **Was gibt es aus der Sicht der Klinikerin zu wissen?**
Prof. Dr. Maria Margarethe Karsten
- 17:25 - 17:35 **Allgemeines zur klinischen Praxis und Spezielles zur LOBSTER Studie**
Dr. Johannes Holtschmidt
- 17:35 - 17:55 **Q&A Session**
Prof. Dr. Maria Margarethe Karsten, Prof. Dr. Carsten Denkert, Dr. Johannes Holtschmidt
- 17:55 - 18:00 **Verabschiedung**

Was gibt es aus der Sicht des Pathologen zum lobulären Mammakarzinom (ILC) zu wissen?

- Pathologische Merkmale beim ILC
- Häufigkeit und Relevanz von Mutationen bei ILC
- AKT-Aktivierung als typische Veränderung
- Ki-67 als Indikator des frühen Ansprechens

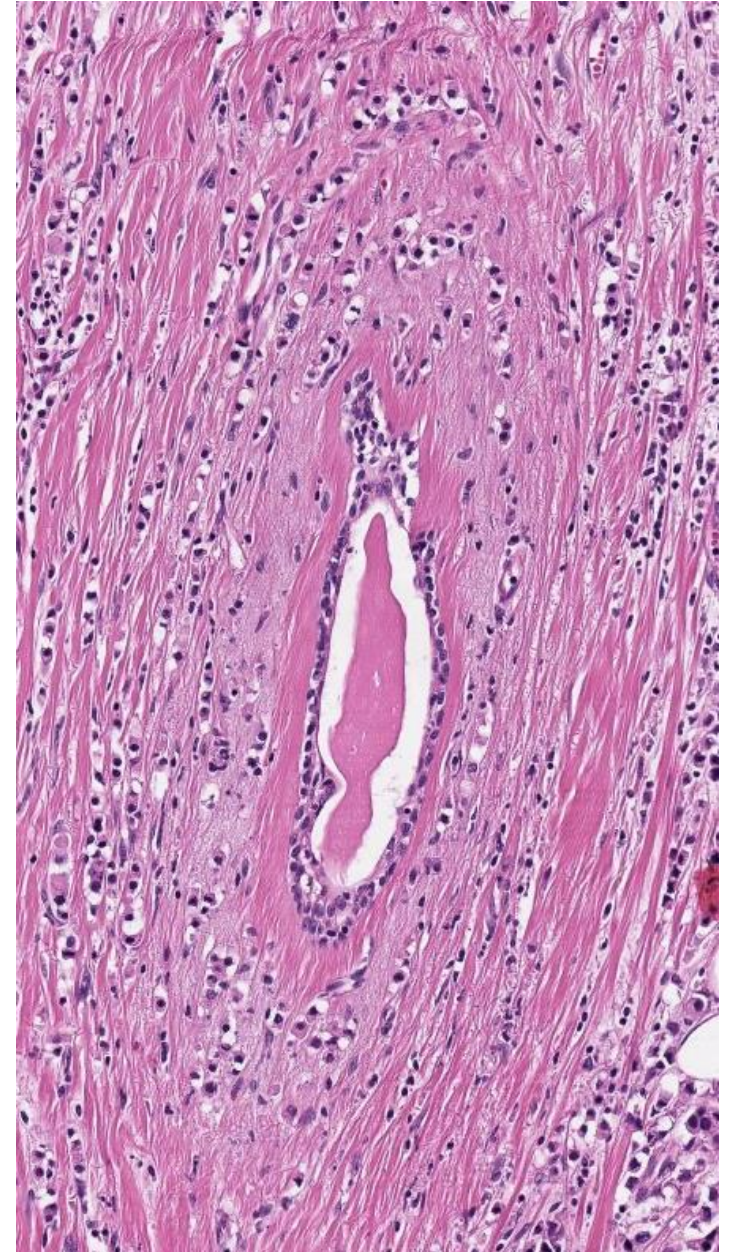
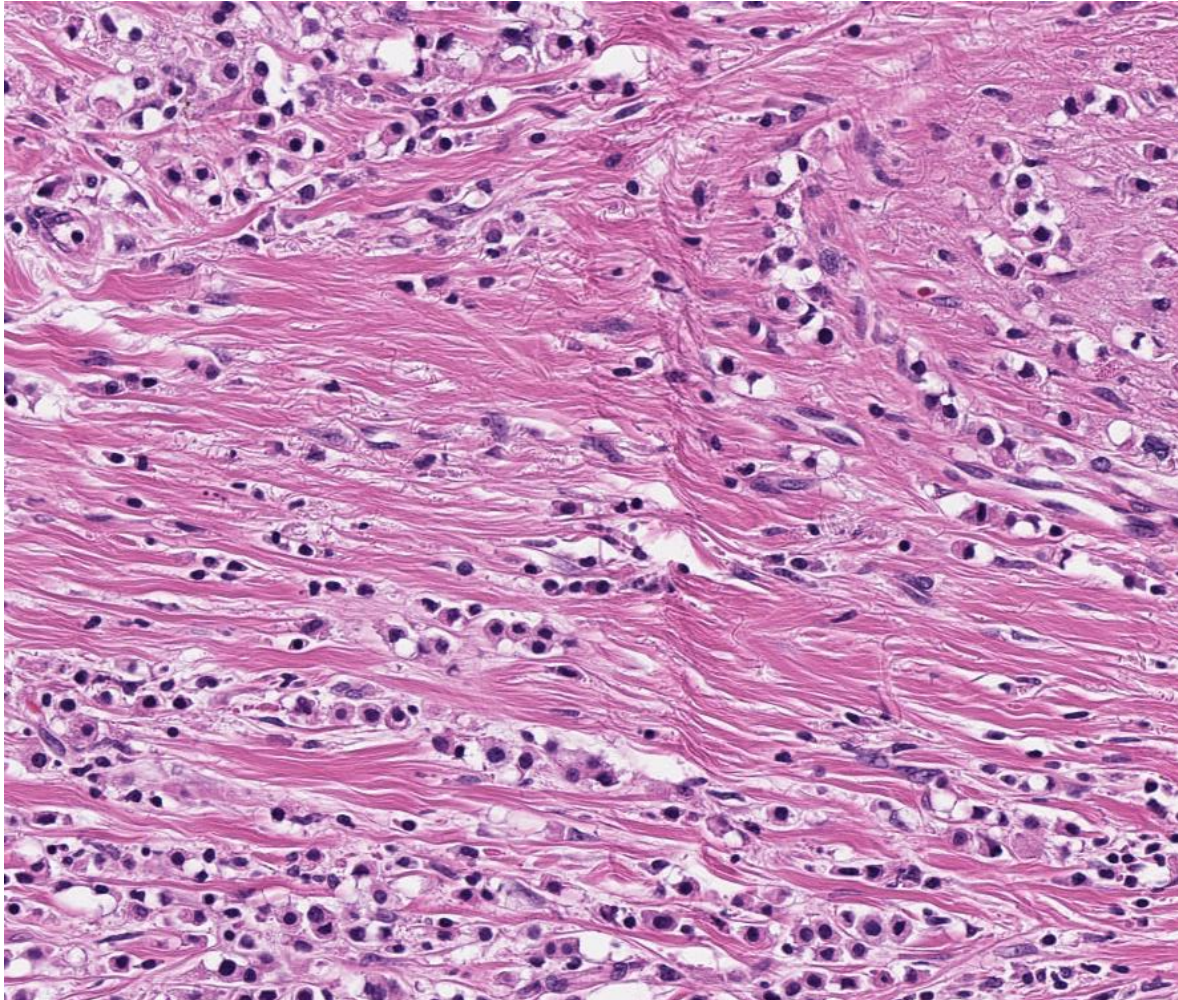


Prof. Dr. med. Carsten Denkert

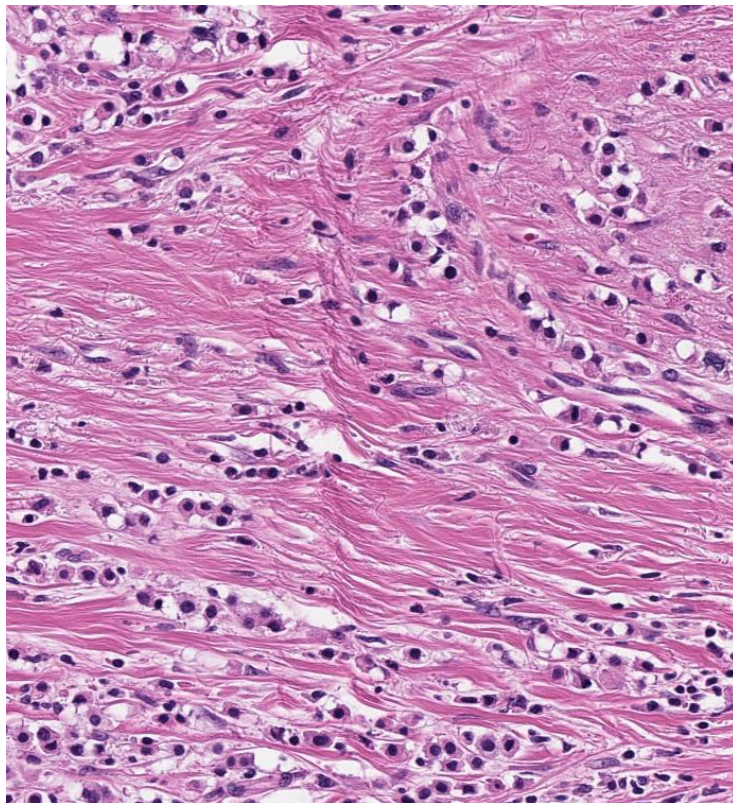
Institutsdirektor

Institut für Pathologie, Philipps Universität Marburg,
Universitätsklinikum Marburg (UKGM)

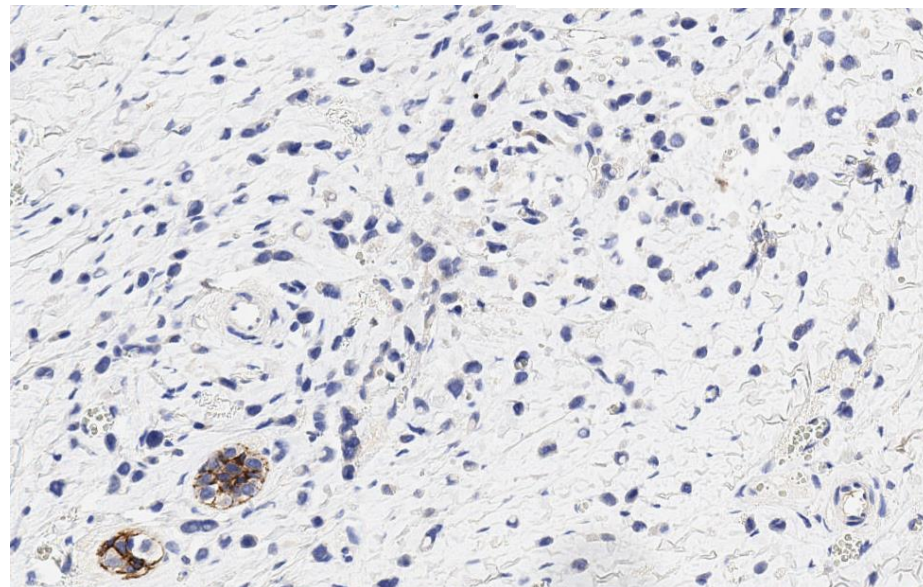
ILCs haben eine typische Histologie – die das klinische Verhalten erklärt



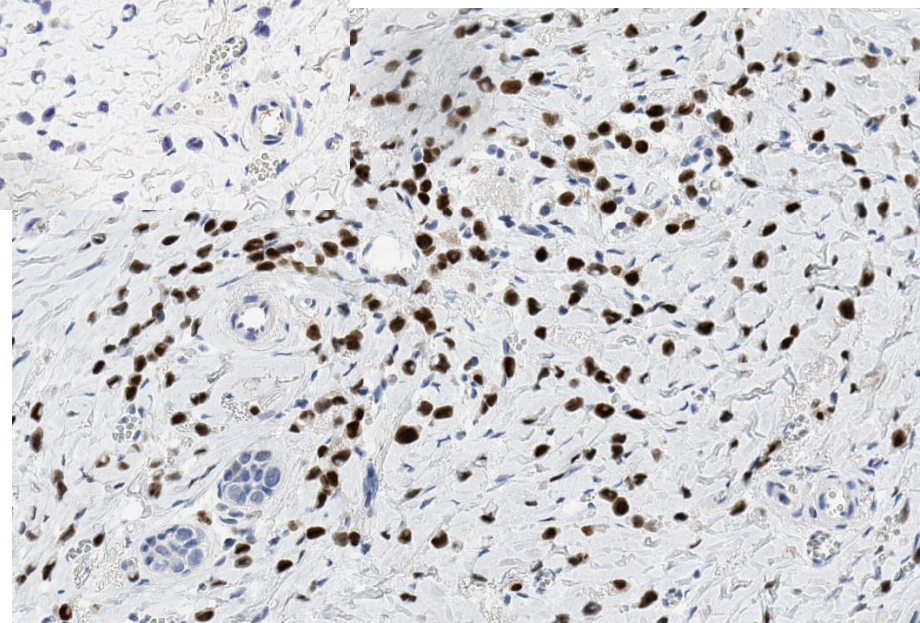
Typische molekulare Veränderung – E-Cadherin Verlust



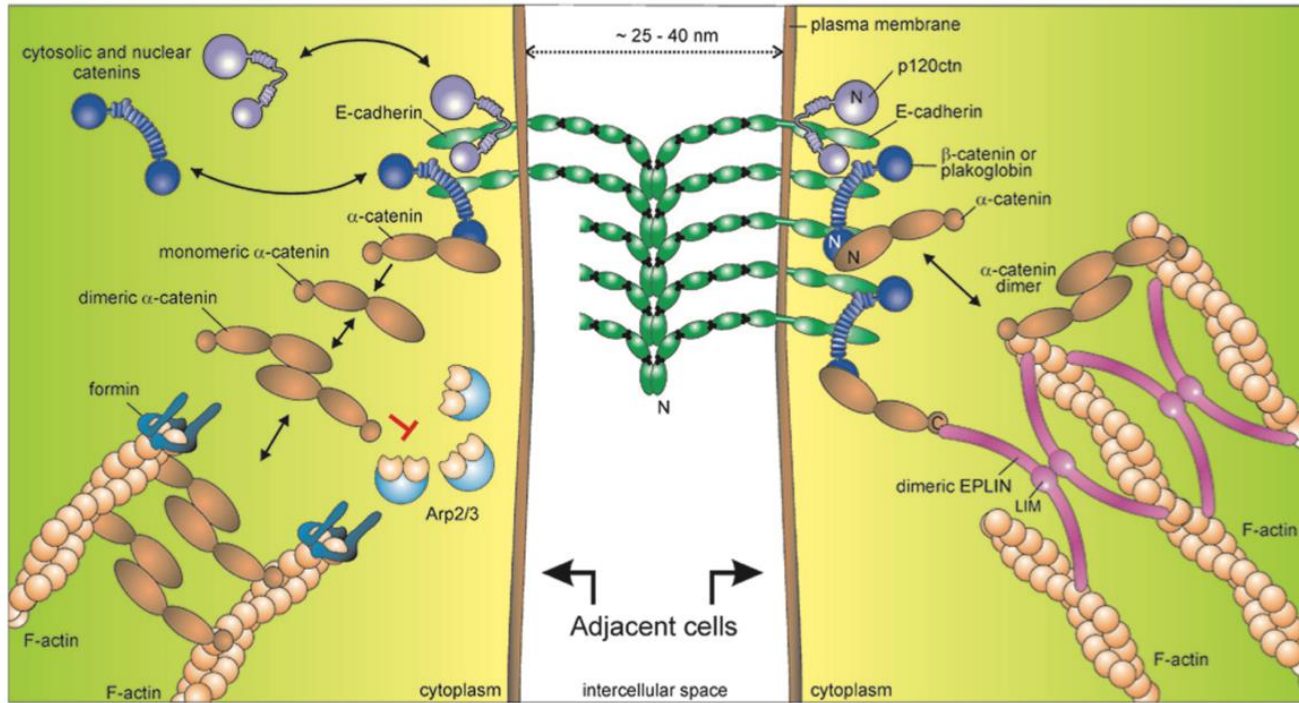
E-cadherin negativ



ER positiv

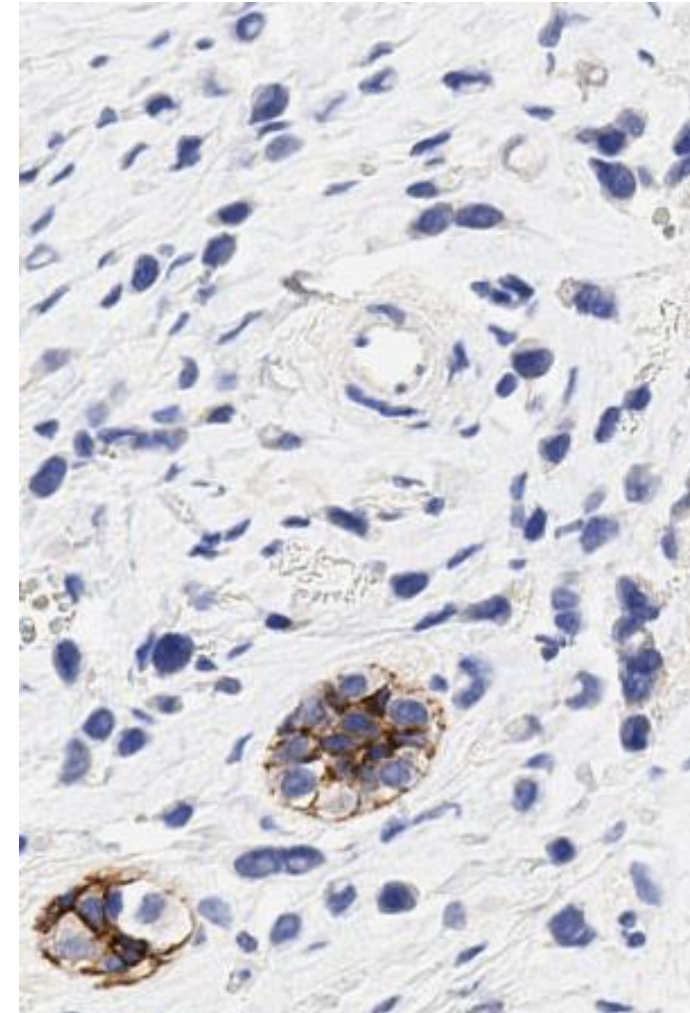


Typische molekulare Veränderung – E-Cadherin Verlust



Roy and Berx, Cell. Mol. Life Sci. 65 (2008) 3756 – 3788

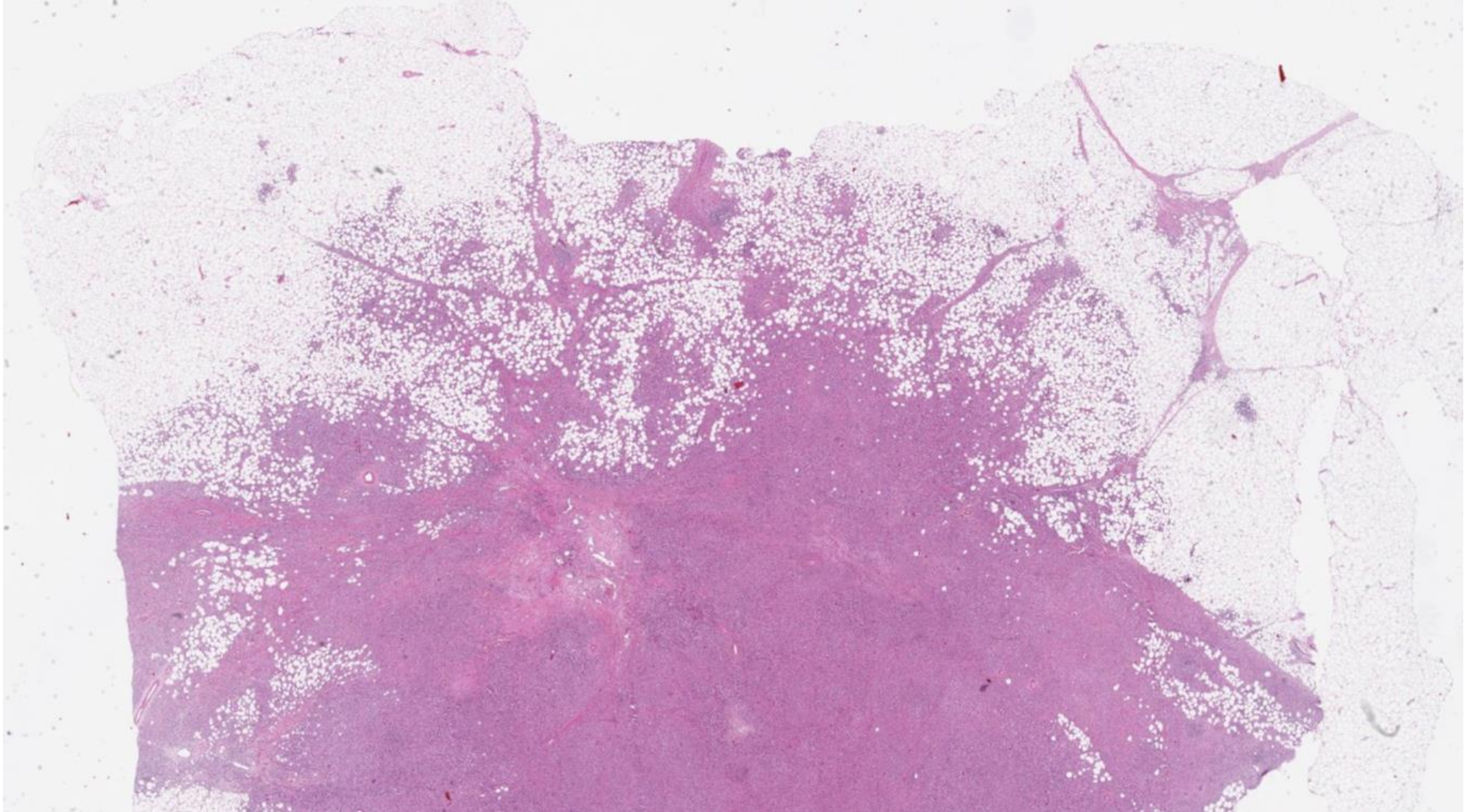
E-Cadherin verbindet Zellen miteinander:
Bei Verlust – vermehrte Invasivität



Invasive
Tumor-
Zellen:
E-Cadherin
negativ

Normale
Drüsen:
E-Cadherin
verbindet die
Zellen

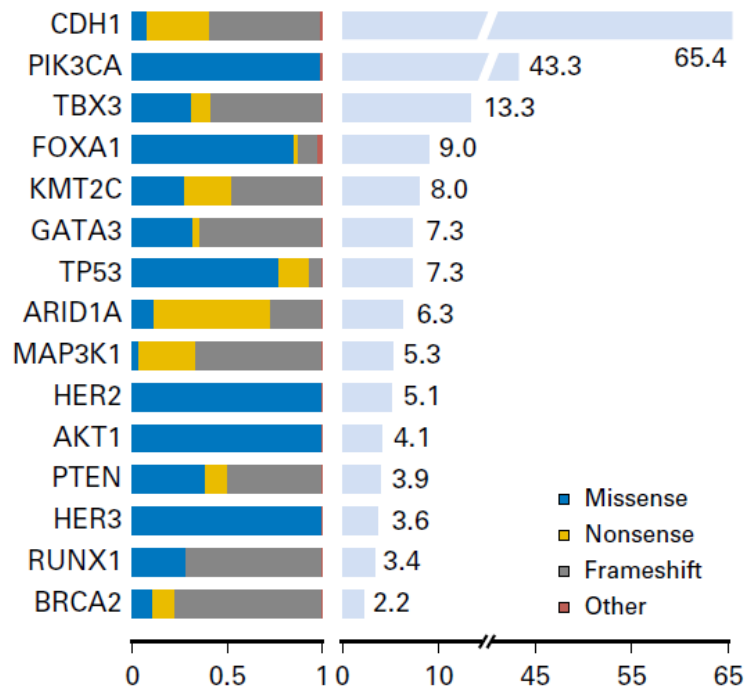
Diffus invasives Wachstum



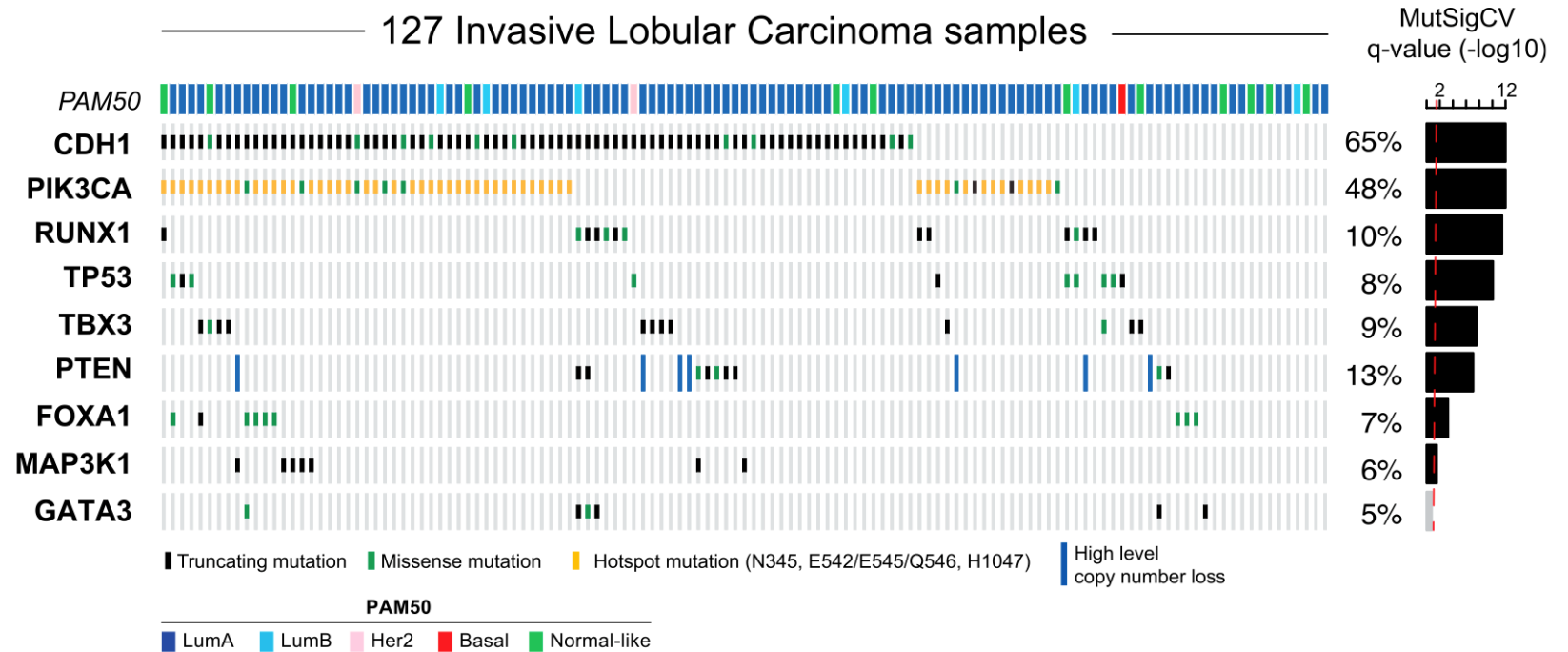
Molekulare Veränderungen

Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer

Giovanni Ciriello,^{1,2,23} Michael L. Gatz,^{3,4,23} Andrew H. Beck,⁵ Matthew D. Wilkerson,⁶ Suhm K. Rhie,⁷ Alessandro Pastore,² Hailai Zhang,⁸ Michael McLellan,⁹ Christina Yau,¹⁰ Cyriac Kandoth,¹¹ Reanne Bowlby,¹² Hui Shen,¹³ Sikander Hayat,² Robert Fieldhouse,² Susan C. Lester,² Gary M.K. Tse,¹⁴ Rachel E. Factor,¹⁵ Laura C. Collins,⁵ Kimberly H. Allison,¹⁶ Yunn-Yi Chen,¹⁶ Kristin Jensen,^{16,17} Nicole B. Johnson,⁸ Steffi Oesterreich,¹⁹ Gordon B. Mills,²⁰ Andrew D. Cherniack,⁸ Gordon Robertson,¹² Christopher Benz,¹⁰ Chris Sander,² Peter W. Laird,¹³ Katherine A. Hoadley,³ Tari A. King,²¹ TCGA Research Network,²² and Charles M. Perou^{4,4}



Desmedt et al, JCO, 2016



Ciriello et al, Cell, 2015

Sonstige molekulare Veränderungen – vermehrtes AKT signalling

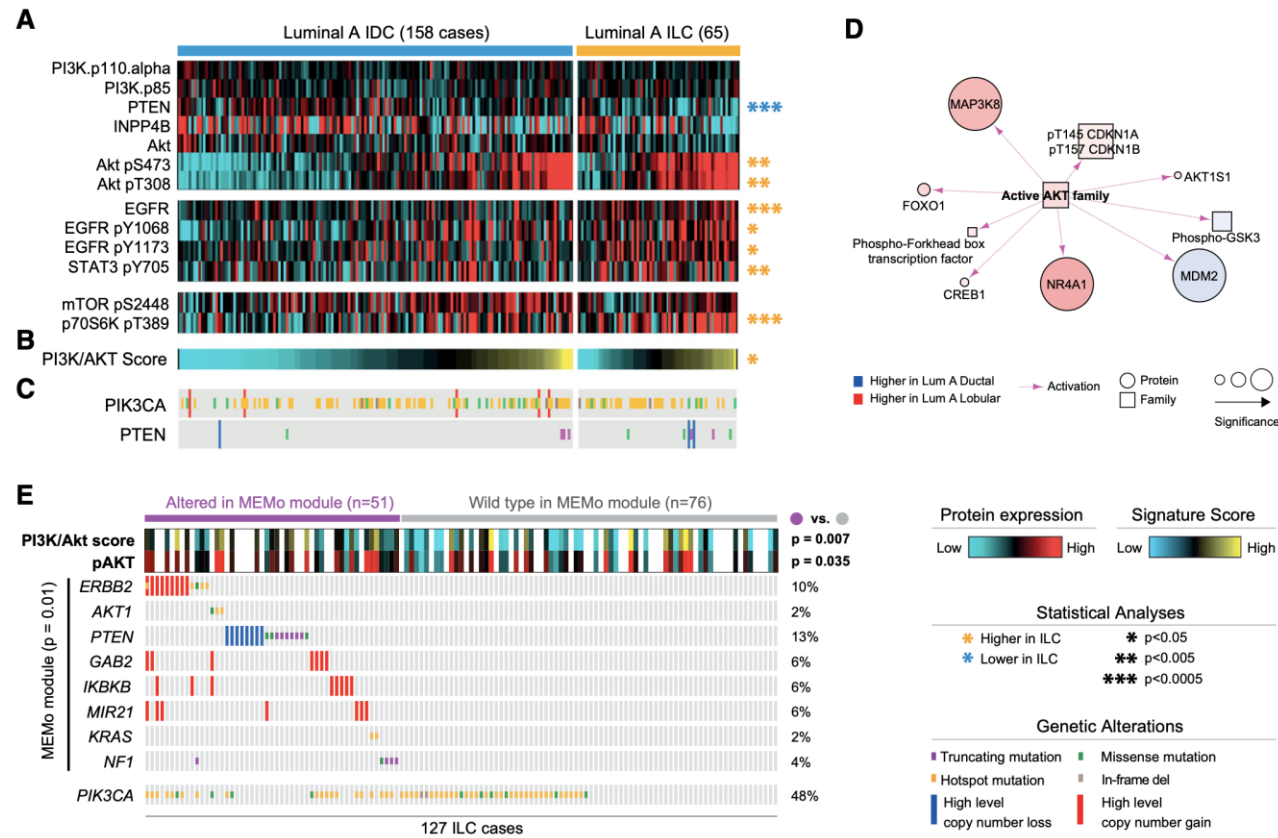


Figure 4. Akt Signaling Is Highest in ILC Tumors

(A) Differential protein and phospho-protein analysis between ILC LumA and IDC LumA reveals significant lower levels of PTEN, and higher levels of Akt, phospho-Akt, EGFR, phospho-EGFR, phospho-STAT3, and phospho-p70S6K in ILC LumA.

(B) A PI3K/Akt protein expression signature is significantly upregulated in ILC tumors. See also [Figures S4B–S4C](#).

(C) Mutation and copy-number alterations in *PIK3CA* and *PTEN*

(D) PARADIGM identifies increased Akt activity in LumA ILC tumors.

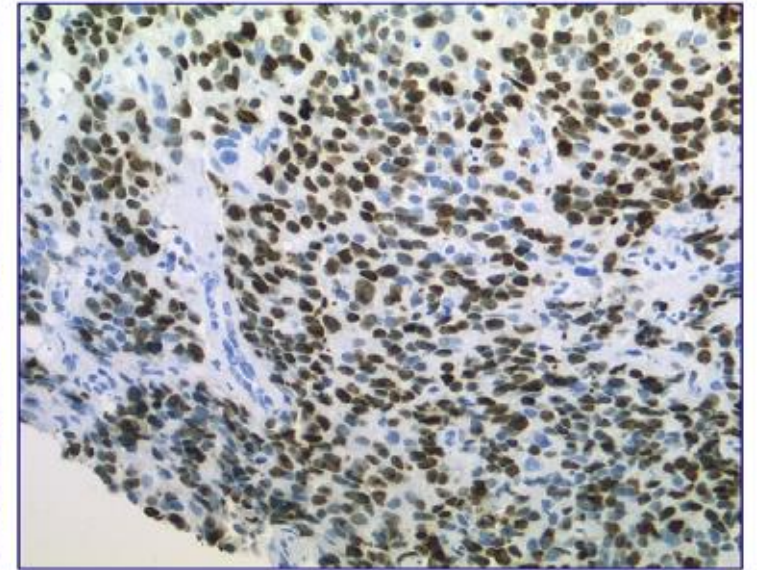
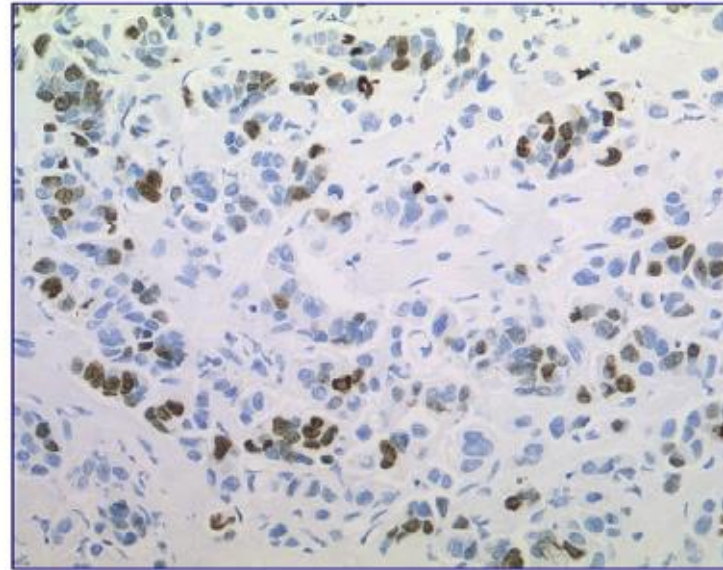
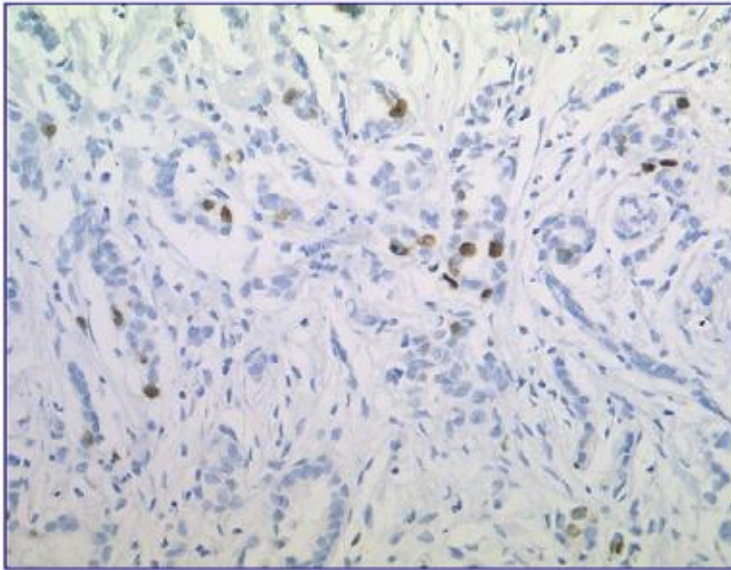
(E) MEMo identified multiple mutually exclusive alterations in ILC converging on Akt signaling and associated with increased phospho-Akt and PI3K/Akt protein signature in these tumors. Hotspot are defined as follow: *PIK3CA* E542, E545, Q546, and H1047; *ERBB2* L755, I767, V777; *AKT1* E17; *KRAS* G12.

Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group

Nielsen et al, JNCI 2021

Clinical utility?		
Prognosis to decide chemotherapy or not	ER negative	Insufficient evidence
	ER positive	<ul style="list-style-type: none"> Evidence suggestive but analytical validity issues limit decisions based on Ki67 Acceptable if Ki67 index $\leq 5\%$ (no chemotherapy) or $\geq 30\%$ (chemotherapy indicated) For cases >5 to $<30\%$, recommend multi-parameter gene expression assays per ASCO⁸

German S3 Guideline	$\leq 10\%$	$>10 - <25\%$	$\geq 25\%$
Ki67 Working Group	$\leq 5\%$	$> 5 - <30\%$	$\geq 30\%$



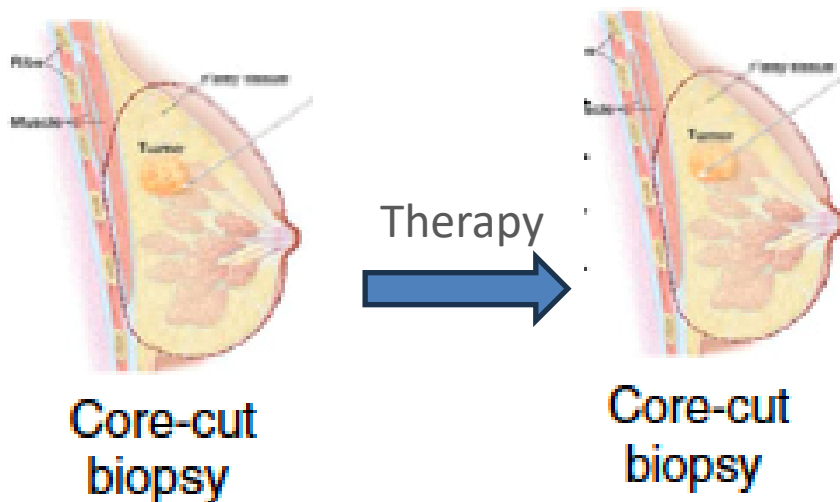
Ki67 als Marker für intermediäre Therapieresponse

CLINICAL CANCER RESEARCH | TRANSLATIONAL CANCER MECHANISMS AND THERAPY

Biomarkers of Response and Resistance to Palbociclib Plus Letrozole in Patients With ER⁺/HER2⁻ Breast Cancer



Mitch Dowsett^{1,2}, Lucy Kilburn³, Mothaffar F. Rimawi⁴, C. Kent Osborne⁴, Katherine Pogue-Geile⁵, Yuan Liu⁶, Samuel A. Jacobs⁵, Melanie Finnigan⁵, Shannon Puhalla^{5,7}, Andrew Dodson¹, Vera Martins¹, Maggie Cheang³, Sophie Perry³, Chris Holcombe⁸, Nick Turner^{1,2}, Claire Swift^{1,2}, Judith M. Bliss³, and Stephen Johnston¹; on behalf of the PALLET trialists



Voraussetzungen:

- Ki67 in erster Biopsie hoch genug (<10% / >8%)
- ... je höher, desto besser
- CCCA = complete cell cycle arrest Ki-67 <2.7% in zweiter Biopsie

Dowsett et al. CCR 2022

Zusammenfassung - invasiv lobuläres Mammakarzinom

ILC: zweithäufigster histologischer Typ des Mammakarzinoms, ca 15%

- **Molekular: E-Cadherin Mutation, daher kein Zusammenhalt der Tumorzellen (passende in-situ Läsion: LIN/ALH/LCIS, siehe Fall 1)**
- **Histologisch: dissoziiertes Wachstum, “indian file” Pattern / gänsemarschartige Ausbreitung. Targetoide Strukturen um vorbestehende Gänge**
- **oft Hormonrezeptor-positiv**

Klinisch/radiologisch:

- **Größe schwer bestimmbar, oft unterschätzt, ggf MRT Diagnostik**

Ki-67 als Prognosemarker

Ki-67 für intermediäre Response (Voraussetzung: baseline Ki-67 ist hoch genug)

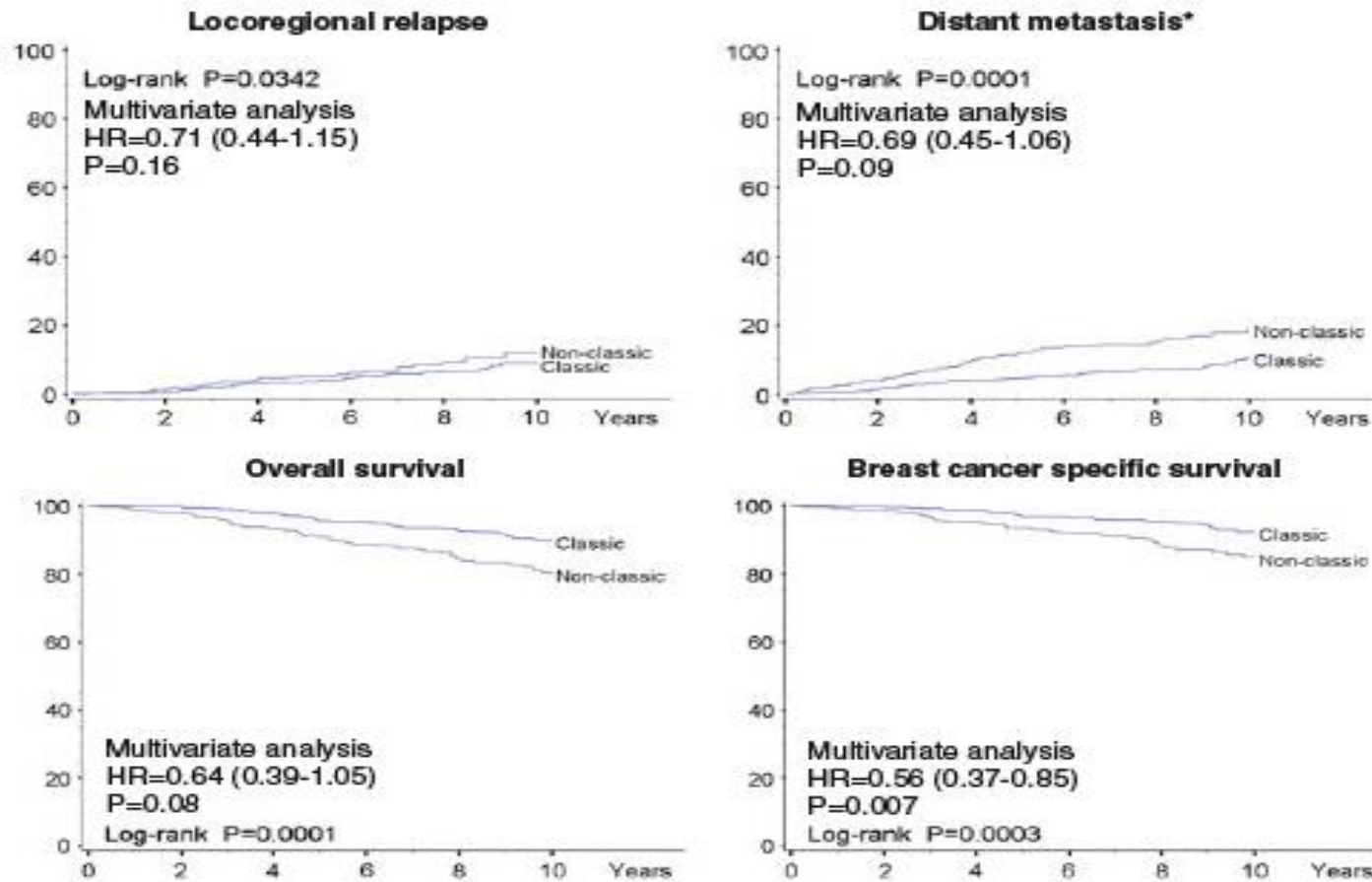
Was gibt es aus Sicht der Klinikerin zu wissen?

- Das klinische Stadium führt und ist oft größer als erwartet
- Schlechte Prognose auch bei geringerem Ki67 oder G1
- Fehlende Subtyp-spezifische Erkenntnisse und Empfehlungen



Prof. Dr. med. Maria Margarethe Karsten
Charité Berlin

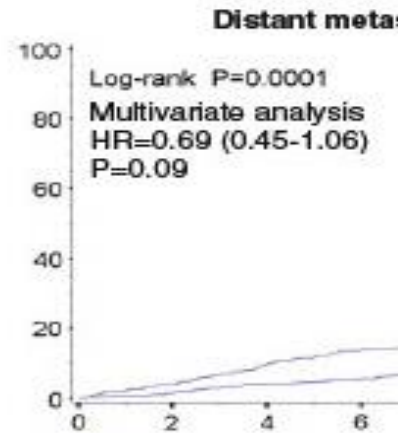
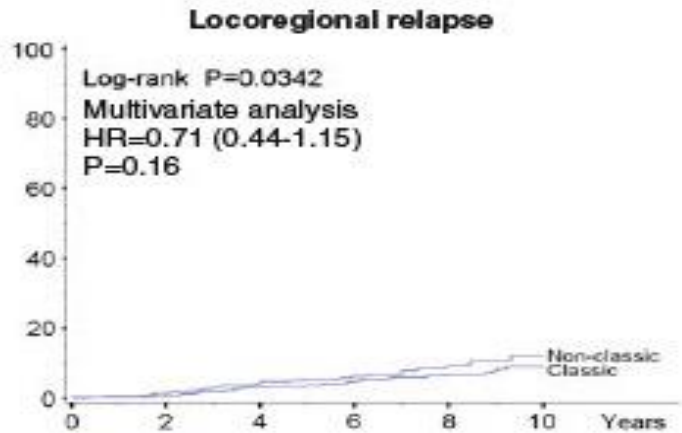
Die Bedeutung der Pathologie des ILC für die klinische Praxis



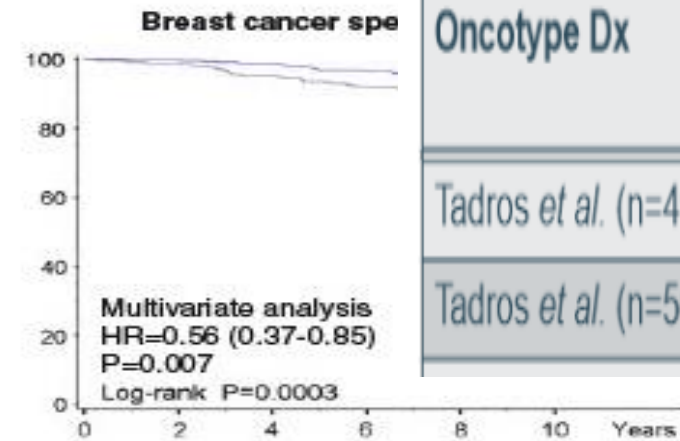
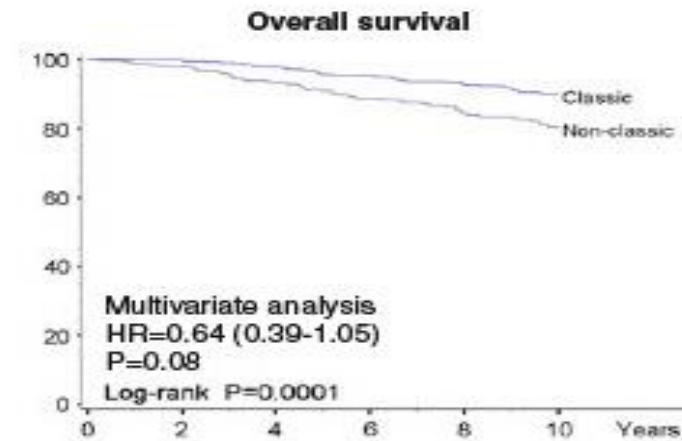
Iorfida *et al.* BCRT 2012; Van Baelen *et al.* Ann Oncol 2022. Desmedt, Zoppoli *et al.* JCO



Die Bedeutung der Pathologie des ILC für die klinische Praxis



MammaPrint	Low risk	High risk
Metzger <i>et al.</i> (n=255)- classic ILC	89.8%	10.2%
Metzger <i>et al.</i> (n=232)- variants	77.2%	22.8%



Oncotype Dx	Low <11	Interm. 11-25	High >25
Tadros <i>et al.</i> (n=49,819 classic ILC)	18.8%	73%	8.2%
Tadros <i>et al.</i> (n=5069 non-classic ILC)	18.6%	62.9%	18.5%

Iorfida *et al.* BCRT 2012; Van Baelen *et al.* Ann Oncol 2022. Desmedt, Zoppoli *et al.* JCO

Influence of Preoperative MRI on Resection Margins in Breast-Conserving Surgery for Invasive Lobular Carcinoma: A Multicentre Registry Study

Luna Schroth¹, Therese Pross¹, Toni Ljubicic¹, Adam Dordevic¹, Pimrapat Geberit^{2,3}, Susan Stephan¹, Jens-Uwe Blohmer¹, Maria Margarete Karsten¹

¹ Department of Gynaecology and Breast Cancer, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
² Berlin Institute of Health at Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany
³ Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Institute of Gynaecology and Breast Pathology, Germany

Background

- Invasive lobular carcinoma (ILC) accounts for 10-15% of breast cancer cases¹
- In breast conserving surgery (BCS), the risk for positive margins is up to 36% higher for ILC compared to breast cancer of no special type (NST)²
- For ILC, breast MRI shows higher tumor size correlation and higher sensitivity for tumor detection compared to standard imaging^{3,4}
- Sensitivity for ILC in breast MRI is 93.3% compared to 68% for mammography and 83% for ultrasound imaging^{4,5}

Research question: Does preoperative MRI before BCS reduce positive resection margins in ILC patients despite the high number of preoperative ultrasound examinations in the German care setting?

Methods

- Retrospective, multicentre, ILC specific registry study

Table 1: Inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria	Description
Sufficient data	Availability of at least one treatment specific discharge summary and one postoperative pathology report
Invasive lobular carcinoma (ILC)	Diagnosis confirmed by biopsy or pathology report
Breast-conserving surgery (BCS)	Breast-conserving surgery performed
Exclusion criteria	Description
Primary metastasis	Metastasis diagnosed within <2 months after initial diagnosis
Neoadjuvant therapy	Neoadjuvant chemotherapy and/or endocrine induction therapy >3 weeks
Unknown MRI or resection margin status	Insufficient data regarding MRI findings or resection margins

Results

Table 2: Preoperative Imaging - 46% (n=172) out of 374 patients received preoperative MRI.

Preoperative imaging	Total n (%) (n = 374)	MRI n (%) (n = 172)	No MRI n (%) (n = 202)
Mammography	329/351 (91.0)	147/165 (89.1)	182/190 (92.9)
Ultrasound	343/365 (94.0)	155/168 (92.3)	188/197 (93.4)
MRI	172/374 (46)	172/172 (100)	0/202 (0)

Table 3: Patient and tumor characteristics

Characteristics	Total n (%) (n = 374)	MRI n (%) (n = 172)	No MRI n (%) (n = 202)
Age in years	Mean (SD) 61.83 (10.3)	59.66 (9.62)	63.67 (10.87)
BMI in kg/m ²	Mean (SD) 23.38 (4.75)	24.84 (4.28)	22.82 (5.12)
Missing (n)	Missing (n) 307	45	62
Menopause ¹			
Pre-/peri-menopause	59 (15.8)	32 (18.6)	27 (13.4)
Post-menopause	315 (84.2)	140 (81.4)	175 (86.6)
Number of tumors in pathology			
1	302 (84.4)	134 (81.2)	168 (87)
>1	56 (15.0)	31 (18.8)	25 (13)
Missing (n)	10	7	9
BTM ²			
pT1	180 (49.9)	95 (55.0)	85 (45)
pT2	144 (38.0)	62 (36.1)	82 (40.6)
pT3	41 (11)	13 (7.6)	28 (13.9)
pT4	2 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)
Missing (n)	1	1	0
pN0	281 (73.9)	130 (76.5)	151 (73.5)
pN1-3	89 (24.1)	40 (23.5)	49 (24.5)
Missing (n)	4	2	2

¹Menopause defined according to age. Post-menopause defined as >50 years.
²BTM: Breast Tumor Marker

Table 4: Contingency table - R1 Rate was significantly lower in the MRI group with 22.7% compared to 38.1% (p=0.001).

Resection margins	Total (n = 374)	MRI (n = 172)	No MRI (n = 202)
RO	n 258	133	125
	% 69	77.3	61.9
R1	n 116	39	77
	% 31	22.7	38.1

Pearson chi-square test, p-value: 0.001
Unadjusted odds ratio (95% CI): 0.48 (0.30-0.75)

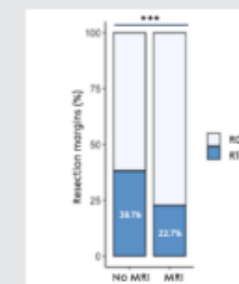


Figure 1: Stacked bar chart – resection margins according to preoperative MRI

- Multiple logistic regression model included tumor size, year of diagnosis, number of tumors, pT and pN status and menopausal status
- Multiple logistic regression confirmed significant lower R1 Rate in MRI Group at an OR of 0.51 (CI:0.28-0.93, p=0.029)

Conclusion

- Preoperative MRI before BCS is associated with a significantly reduced R1 rate in ILC patients.
- ILC specific RCTs, which consider the variety of factors influencing resection margins, should be performed to further assess the use of preoperative MRI.

References:

- U CL, Anderson RC, Daling JR, Maer RL. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *Jama*. 2005;293(15):1425-4.
- Moore MM, Barozz G, Morley LJ, Focher R, Harvey JA, Sloggett CL, et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Ann Surg*. 2000;231(3):377-82.
- Clayton LC, Sinner CA, Sprott JA, Cheng A, Minichiello J, Frankel SD, et al. Invasive lobular carcinoma: Correlation between imaging and final pathology. Is MRI better? *Am Surg*. 2012;78(2):103-6.
- Adami KH, Hoogwerf B, Beckman JB, Barlow C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;107(1):1-4.
- Wang SM, Prakash L, Trabulsi N, Parvany A, Mohanty D, Zhang D, et al. Evaluating the Impact of Breast Density on Preoperative MRI in Invasive Lobular Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2018;236(5):925-31.

COI: The first author declares no conflicts of interest.

Influence of Preoperative MRI on Resection Margins in Breast-Conserving Surgery for Invasive Lobular Carcinoma: A Multicentre Registry Study

Luna Schroth¹, Therese Pross¹, Toni Ljubicic¹, Adam Dordevic¹, Pimrapat Geberit^{2,3}, Susan Stephan¹, Jens-Uwe Blohmer¹, Maria Margarete Karsten¹

¹ Department of Gynecology and Breast Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
² Berlin Institute of Health at Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany
³ Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Institute of Gynecology and Breast-Surgery, Germany

Background

- Invasive lobular carcinoma (ILC) accounts for 10-15% of breast cancer cases¹
- In breast conserving surgery (BCS), the risk for positive margins is up to 36% higher for ILC compared to breast cancer of no special type (NST)²

Table 3: Patient and tumor characteristics

Characteristics	Total n (%) (n = 374)	MRI n (%) (n = 172)	No MRI n (%) (n = 202)
Age in years	Mean (SD) 61.83 (10.3)	59.66 (9.62)	63.67 (10.87)
BMI in kg/m ²	Mean (SD) 23.38 (4.75)	24.84 (4.28)	21.82 (5.12)
Missing (n)	Missing (n) 307	45	62

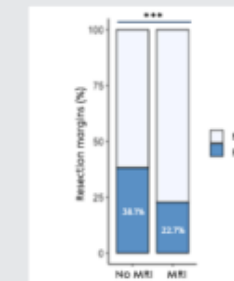
Table 4: Contingency table - R1 Rate was significantly lower in the MRI group with 22.7% compared to 38.1% (p=0.001).

Resection margins	Total (n = 374)	MRI (n = 172)	No MRI (n = 202)
R0	n 258	133	125
	% 69	77.3	61.9
R1	n 116	39	77
	% 31	22.7	38.1

Pearson chi-square test, p-value: **0.001**
Unadjusted odds ratio (95% CI): **0.48 [0.30-0.75]**

Resection margins		Total (n = 374)	MRI (n = 172)	No MRI (n = 202)
R0	n	258	133	125
	%	69	77.3	61.9
R1	n	116	39	77
	%	31	22.7	38.1

Pearson chi-square test, p-value: **0.001**
Unadjusted odds ratio (95% CI): **0.48 (0.30-0.75)**



- Multiple logistic regression model included tumor size, year of diagnosis, number of tumors, pT and pN status and menopausal status
- Multiple logistic regression confirmed significant lower R1 Rate in MRI Group at an OR of 0.51 (CI:0.28-0.93, p=0.029)

Figure 1: Stacked bar chart – resection margins according to preoperative MRI

Conclusion

- Preoperative MRI before BCS is associated with a significantly reduced R1 rate in ILC patients.
- ILC specific RCTs, which consider the variety of factors influencing resection margins, should be performed to further assess the use of preoperative MRI.

Results

Table 2: Preoperative Imaging - 46% (n=172) out of 374 patients received preoperative MRI.

Preoperative imaging	Total n (%) (n = 374)	MRI n (%) (n = 172)	No MRI n (%) (n = 202)
Mammography	329/361 (91.0)	147/165 (89.0)	182/196 (92.9)
Ultrasound	343/365 (94.0)	155/168 (92.3)	188/197 (95.4)
MRI	172/374 (46)	172/172 (100)	0/202 (0)

References:

- U CL, Anderson BC, Daling JR, Maor N. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *Jama*. 2005;293(15):1425-4.
- Moore MM, Barozzi G, Moris LJ, Focher R, Harvey JA, Singlet CL, et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Ann Surg*. 2000;231(3):377-82.
- Diogo LC, Simonson CA, Sprott JA, Chung A, Mitrachi J, Frankel SD, et al. Invasive lobular carcinoma: Correlation between imaging and final pathology. Is MRI better? *Am Surg*. 2012;78(2):138-40.
- Mohr HJ, Hoozemeyer G, Richter M, Bentes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;107(1):1-6.
- Wang SM, Prakash L, Trabulsi N, Parvizon A, Mohanty D, Zhang D, et al. Evaluating the impact of Breast Density on Preoperative MRI in Invasive Lobular Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2018;236(5):925-31.

COI: The first author declares no conflicts of interest.

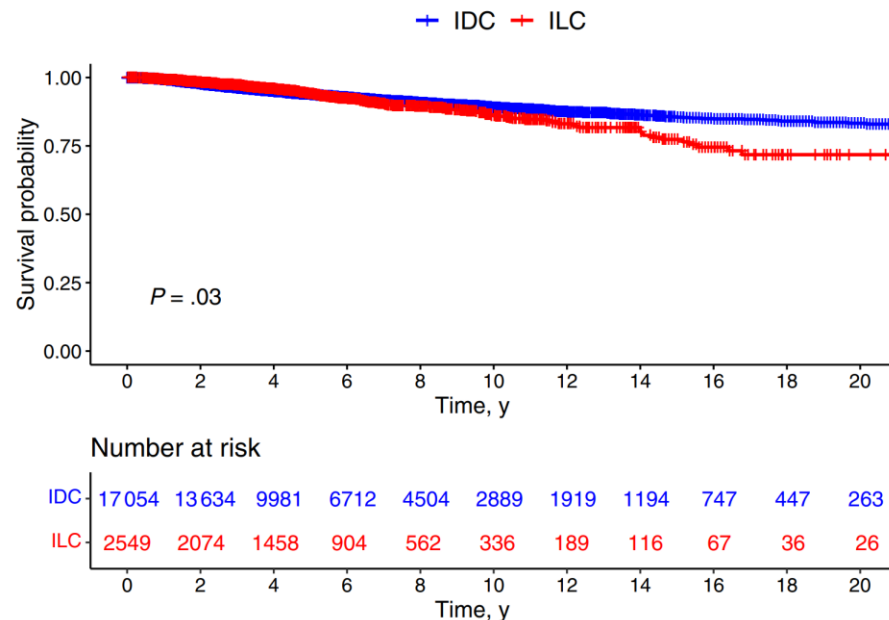
Unterschiede im klinischen Verlauf : ILC vs. IDC

Retrospektive Analyse von 33 662 Patientinnen (1990 und 2017, 3 große US-Zentren)

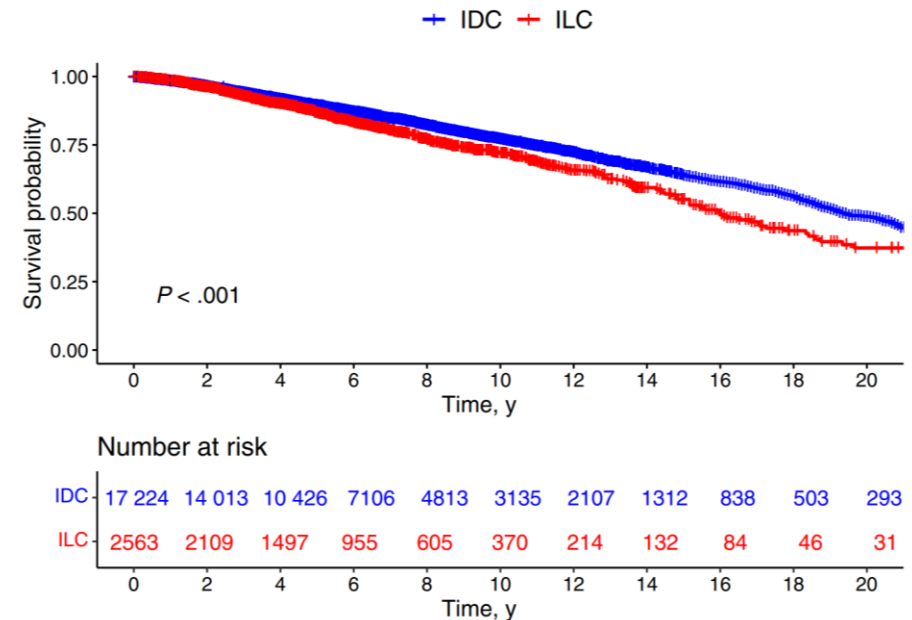
Anerkannte statistische Methoden für **vergleichende Analysen** genutzt (Cox-Proportional Hazard Models, PSM)

Mediane Nachbeobachtung: ca. 5 Jahre

B Disease-free survival stratified by histology in all ER+



Overall survival stratified by histology in all ER+

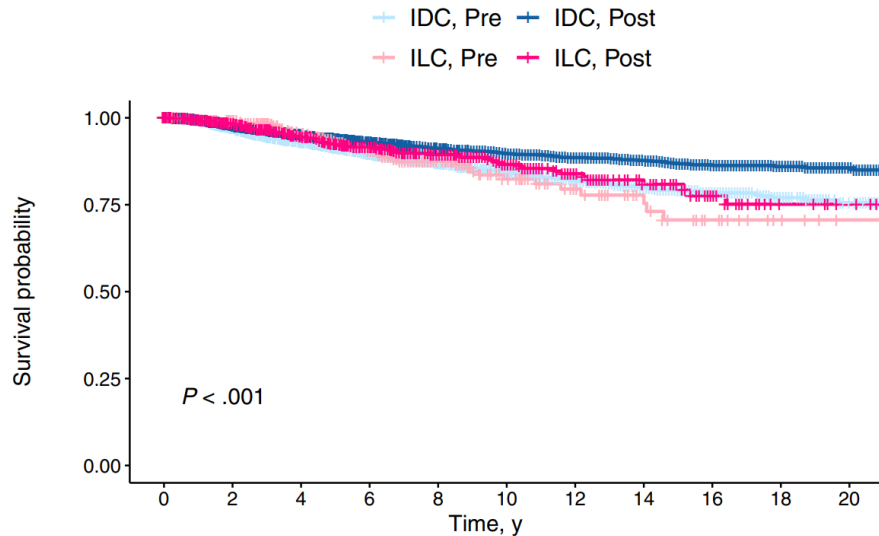


Referenz: Oesterreich S, Nasrazadani A, Zou J, Carleton N, Onger T, Wright MD, Li Y, Demanelis K, Ramaswamy B, Tseng G, Lee AV, Williams N, Kruse M. Clinicopathological Features and Outcomes Comparing Patients With Invasive Ductal and Lobular Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 2022 Nov 14;114(11):1511-1522.

Unterschiede im klinischen Verlauf : ILC vs. IDC

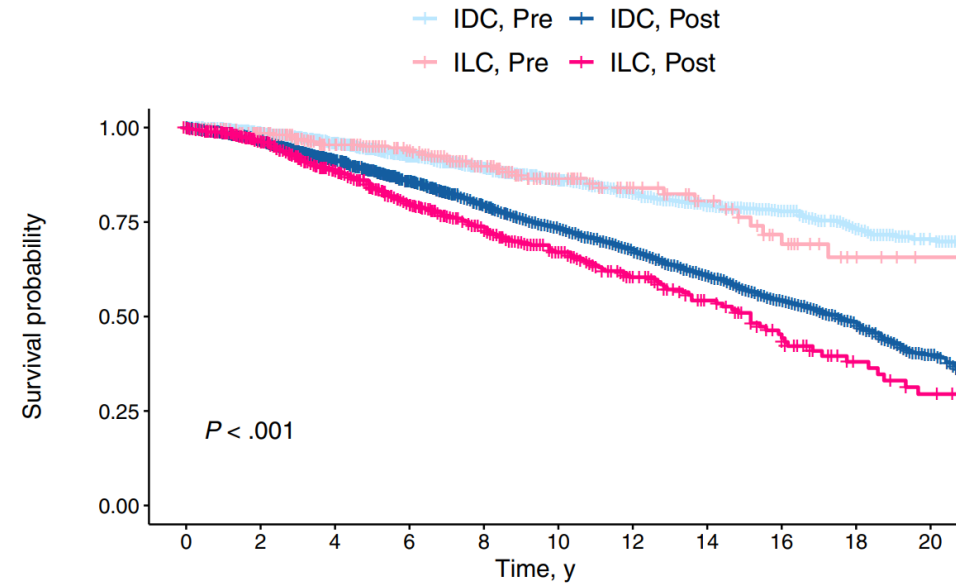
C

Disease-free survival stratified by histology and menopausal status in subpopulation with ER+



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
IDC, Pre	3037	2548	2030	1534	1143	801	568	374	248	142	91
IDC, Post	6639	5369	4090	3033	2178	1557	1105	731	461	276	149
ILC, Pre	354	298	226	169	113	71	48	33	23	14	10
ILC, Post	957	745	533	371	251	167	98	66	38	20	15

Overall survival stratified by Histology and menopausal status in subpopulation with ER+



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
IDC, Pre	3063	2640	2166	1669	1263	906	653	437	303	172	111
IDC, Post	6702	5511	4242	3161	2277	1644	1173	769	495	300	158
ILC, Pre	355	301	231	183	127	84	56	40	28	16	12
ILC, Post	970	759	552	389	262	176	106	70	44	24	16

Referenz: Oesterreich S, Nasrazadani A, Zou J, Carleton N, Onger T, Wright MD, Li Y, Demanelis K, Ramaswamy B, Tseng G, Lee AV, Williams N, Kruse M. Clinicopathological Features and Outcomes Comparing Patients With Invasive Ductal and Lobular Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 2022 Nov 14;114(11):1511-1522.

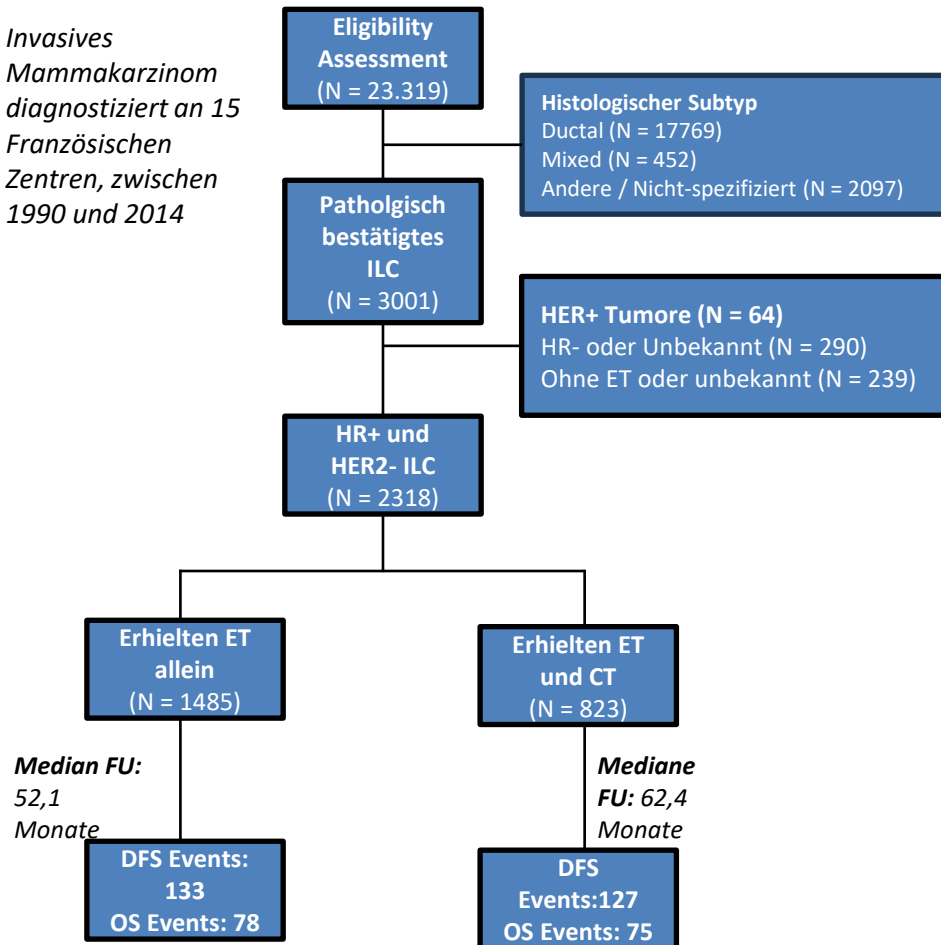
Unterschiede in den Genexpressionstest beim ILC

Test	Kohorte ILC (CILC, n)	Kernergebnisse	Schlussfolgerung der Studie
GGI / MapQuantDx	166	Test outperformed Grade	Prognostischer Wert beim ILC
MammaPrint	217	Besonders wertvoll bei N0 ILC	N.a.
	487 (255)	10,2% CILC und 22,8% ILC-Varianten haben hohes Risiko	Prognostischer Wert beim ILC
OncotypeDx	353	20% low-, 72% intermediate und 8% high-risk Score	ILC wahrscheinlicher low oder intermediate Risk aber 5-J. DFS equivalent zu nicht-ILC
	9037	SEER-Datenbank, 38,1% ILC intermediate risk. 2,4% high risk.	Mehr Daten erforderlich
	7316	SEER-Datenbank, 72% ILC mit intermediate risk, 8% high risk	Adjuvate CT bestätigte keinen OS-Vorteil für intermediate oder high risk Scores. Auch N+ inkludiert.
	49819	Genomic Health clinical Lab 2004-2017, 63,9% ILC mit low risk, 33,6% mit intermediate und 2,5% mit high risk.	Klassisches ILC im Mittel geringerer RS (16,43) verglichen mit IDC (18,4) und ILC-Varianten (18,2%). Auch geringerer Rate an Tumoren mit high scores (2,5% vs. 10,7% vs. 8,7%)
Prosigna	341	Danish Breast Cancer Group, ILC mit schlechterer 10-Jahres DR-Rate als ROR-matched IDC	Prognostischer Wert beim ILC
EndoPredict / EPclin	470	TransATAC & ABCSG-6/8, 63,4% in der „low EPclin Risk“ Gruppe i.V. zu 36,6% in „high-risk“ Gruppe (10-Jahres DR Risiko: 4,8% vs. 26,6%)	Signifikanter prognostischer Wert; CT in der „low-risk“ Gruppe nicht indiziert

McCart Reed, A. E., Kalinowski, L., Simpson, P. T., & Lakhani, S. R. (2021). Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. Breast cancer research : BCR, 23(1), 6.

Chemotherapie beim ILC??

Invasives
Mammakarzinom
diagnostiziert an 15
Französischen
Zentren, zwischen
1990 und 2014



Charakteristikum	DFS HR (95% KI), p-Wert	OS HR (95% KI), p-Wert
Alter in Jahre	Referenz: 41 - 69	
≤40	1,06 (0,11 – 10,22), p = 0,958	Kein OS-Ereignis
≥70	1,13 (0,68 – 1,88), p = 0,642	1,29 (0,66 – 2,51), p = 0,454
Tumorgröße in mm	Referenz: <20	
≥ 20 bis 30	2,07 (1,14 – 3,78), p = 0,017	2,22 (0,99 – 5,00), p = 0,054
≥ 30 bis 50	3,04 (1,52 – 6,07), p = 0,002	4,07 (1,69 – 9,80), p = 0,002
≥ 50	4,33 (1,82 – 10,27), p < 0,001	3,92 (1,30 – 11,85), p = 0,016
Nodal Status (pNx)	Referenz: pN0	
pN0 (i+)	0,64 (0,19 – 2,17), p = 0,474	1,78 (0,50 – 6,33), p = 0,373
pN1 (mi)	0,83 (0,23 – 2,93), p = 0,768	1,51 (0,33 – 7,00), p = 0,599
pN1	4,79 (2,58 – 8,87), p < 0,001	9,32 (4,43 – 19,62), p < 0,001
Lymphovaskuläre Invasion	Referenz: Nein	
Ja	3,73 (1,99 – 6,99), p < 0,001	3,19 (1,45 – 7,01), p = 0,004
Grading (Gx)	Referenz: G1	
G2	0,81 (0,48 – 1,34), p = 0,403	0,99 (0,48 – 2,04), p = 0,971
G3	0,57 (0,16 – 2,00), p = 0,381	0,99 (0,25 – 4,04), p = 0,994
Operation	Referenz: Brusterhaltend	
Mastektomie	0,80 (0,40 – 1,60), p = 0,526	1,08 (0,47 – 2,52), p = 0,854
Radiotherapie	Referenz: Nein	
Ja	0,94 (0,42 – 2,07), p = 0,871	1,01 (0,35 – 2,85), p = 0,992

de Nonneville, A., Jauffret, C., Gonçalves, A. *et al.* Adjuvant chemotherapy in lobular carcinoma of the breast: a clinicopathological score identifies high-risk patient with survival benefit. *Breast Cancer Res Treat* **175**, 379–387 (2019)

Allgemeines zur klinischen Praxis und spezielles zur LOBSTER Studie

- Übertragung vorhandener Daten zur präoperativen ET auf ILC?
- Erkenntnisse aus PenelopeB zum ILC?
- Amendment Inhalte und Hinweise zur LOBSTER



Dr. med. Johannes Holtschmidt
GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg




Übertragung vorhandener Daten zur präoperativen ET auf ILC?

- Nur 15% der Patientinnen in der POETIC Studie hatten ein ILC
- Keine gesonderte Auswertung verfügbar, wie sich die Prognose bei ILC in Abhängigkeit vom Ki67 verhält
- In der ADAPT Studie keine Angabe zur Häufigkeit von eingeschlossenen ILC-Patientinnen
- Dort auch keine Prognose von ILC in Abhängigkeit vom baseline Ki67 oder der Ki67 Response berichtet
- Präoperative ET ist kein Ersatz für etablierte Maßnahmen des Risikoassessments

	Demographics at randomisation and tumour characteristics from the diagnostic core		Surgery details and tumour characteristics from surgery	
	Perioperative aromatase inhibitor group (n=2976)	Control group (n=1504)	Perioperative aromatase inhibitor group (n=2960)	Control group (n=1497)
Histological type				
Ductal†	2404 (81%)	1198 (80%)	2364 (80%)	1199 (80%)
Lobular	428 (14%)	224 (15%)	454 (15%)	236 (16%)
Special type‡§	105 (4%)	58 (4%)	124 (4%)	50 (3%)
Ductal carcinoma in situ or lobular carcinoma in situ¶	0	0	3 (<1%)	2 (<1%)
Not breast cancer	0	0	1 (<1%)	0
Not known	39 (1%)	24 (2%)	14 (<1%)	10 (1%)

Prognose und Ki67 bei ILC

- Retrospektive Analyse konsekutiver Patienten mit reinem ILC
- N = 1097 (457/222 ILC: training/validation set; 418 IDC)
- Signifikant niedrigere Ki67 Baseline Werte für ILC vs IDC
- 26.7% Rückfälle (122/457) in der ILC Trainings-Kohorte
- Optimaler cut-off für low risk $\leq 4\%$ in der ILC Trainings-Kohorte 

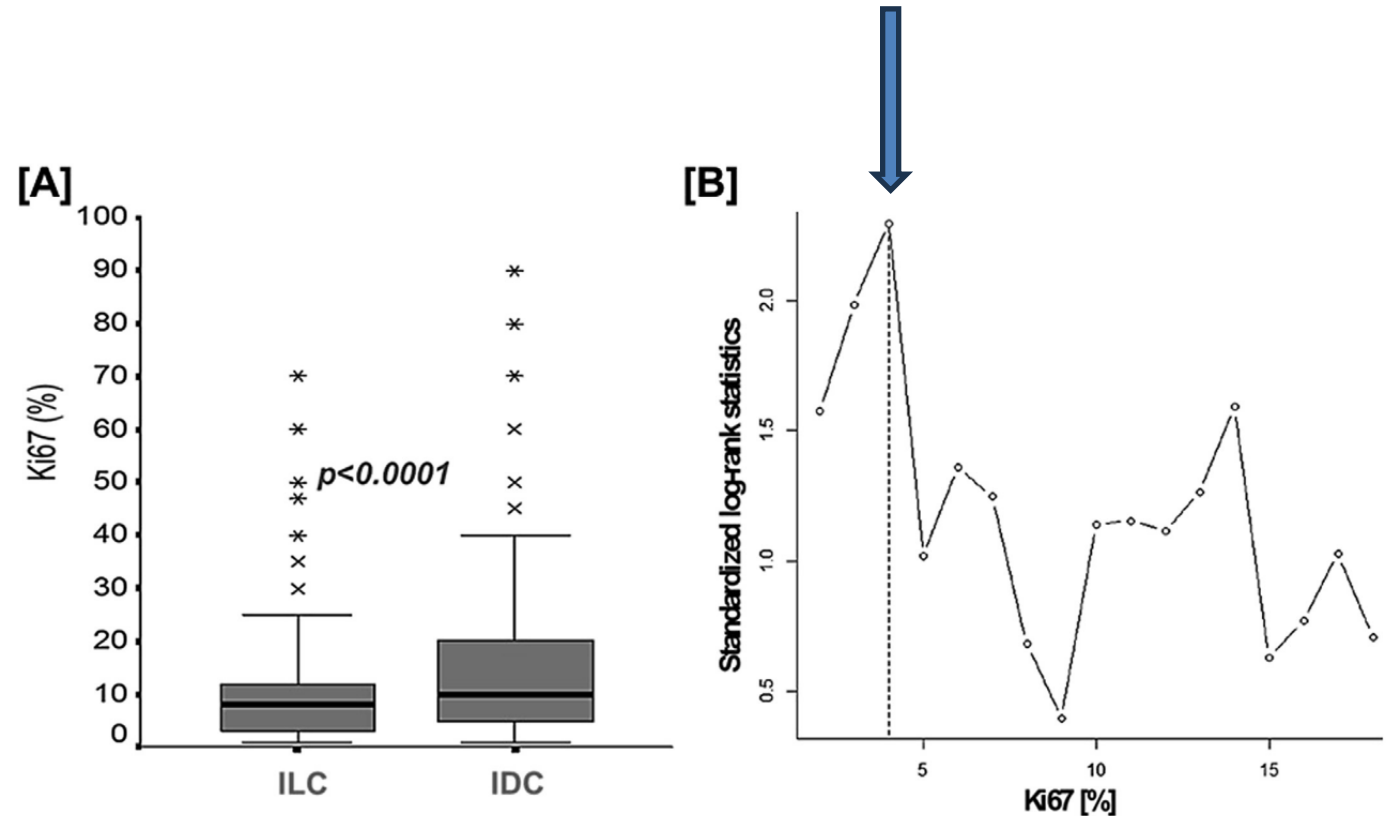
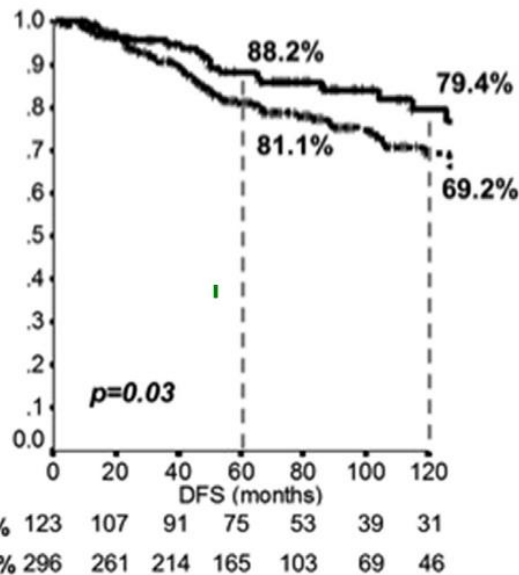


Fig. 1. Whiskers-box plot of Ki67 values (Panel A) in patients with invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC), demonstrating a statistically significant lower distribution of Ki67 immunostaining in ILC compared to IDC patients; Maximally selected Log-rank statistics analysis (Panel B) of disease-free survival according to Ki67 (%) in the ILC cohort (training set), showing 4% as the optimal cut-off (absolute peak) of Ki67. p-value, log-rank analysis.

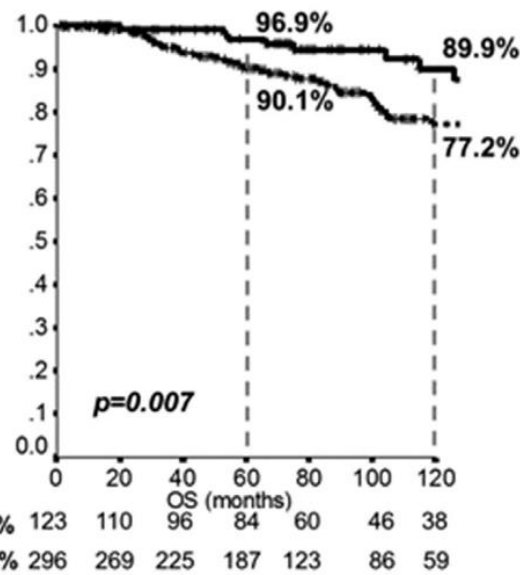
Prognose und Ki67 bei ILC

- Klinisch relevante Unterschiede im Überleben in der Trainingskohorte mit Ki67 cut-off bei 4%
- Dennoch 20.6% mit Rückfall (DFS event) auch in der Ki67 \leq 4% Kohorte nach 10 Jahren!

DFS



OS

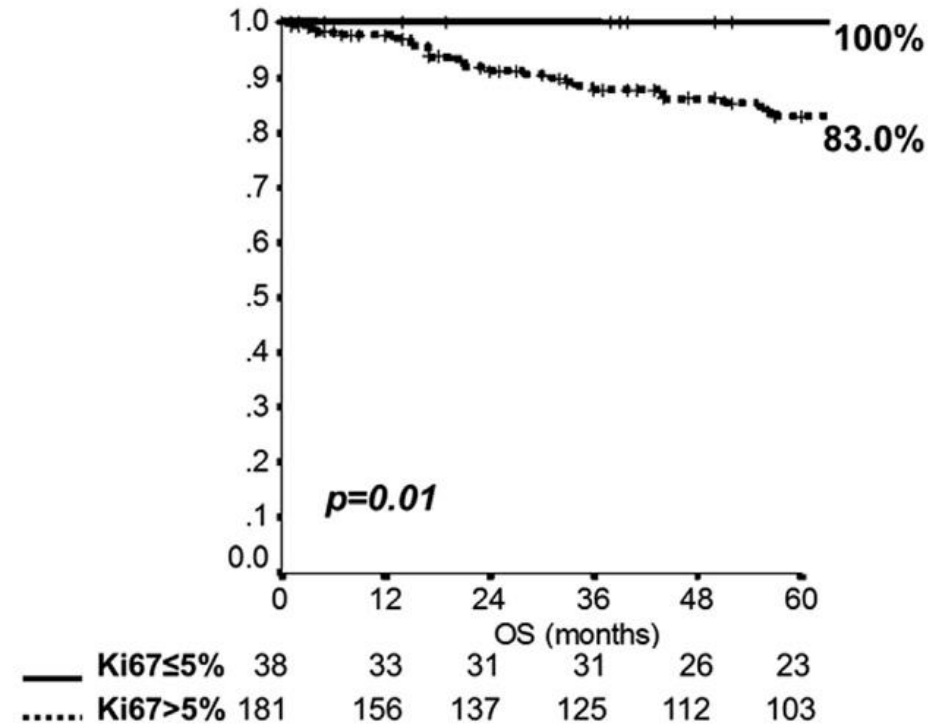
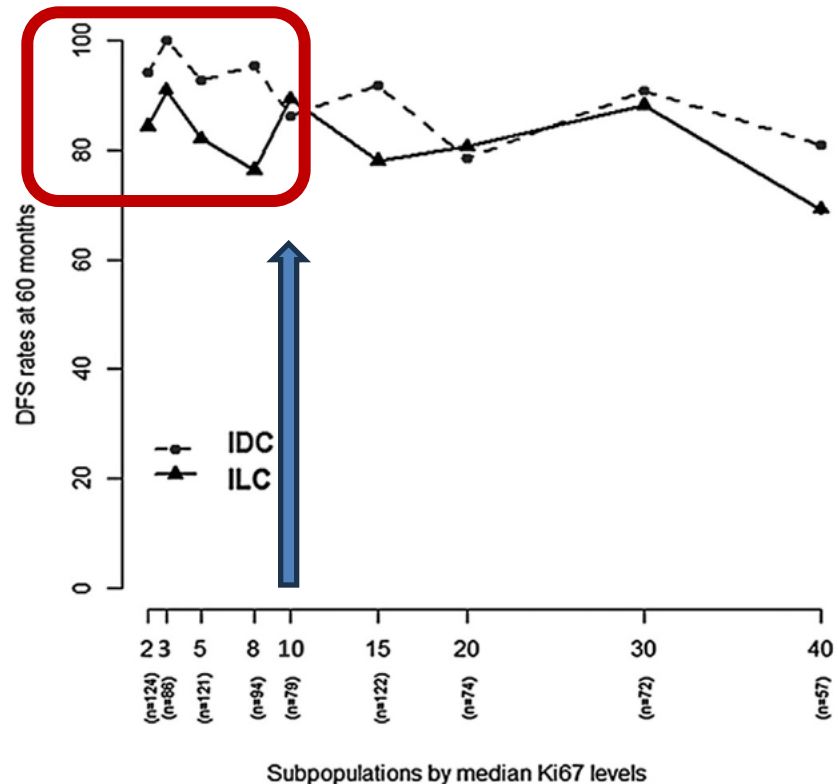


ILC	\leq 4%	$>$ 4%	Absolut
10 Jahre DFS	79.4%	69.2%	Δ 10.2%
10 Jahre OS	89.9%	77.2%	Δ 12.7%

IDC	\leq 14%	$>$ 14%	Absolut
10 Jahre DFS	84.0%	52.6%	Δ 31.4%
10 Jahre OS	93.8%	71.7%	Δ 22.1%

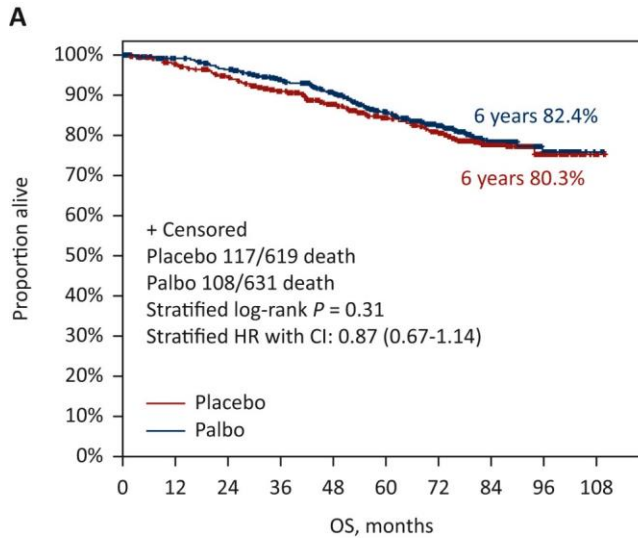
Prognose und Ki67 bei ILC

- Schlechteres DFS für ILC als für IDC bei Ki67 unter 10% in der Trainingskohorte
- Optimaler cut-off für OS in der externen Validierungskohorte Ki67>5%
- Dort absolut 17% schlechteres OS für ILC mit Ki67>5% nach 5 Jahren

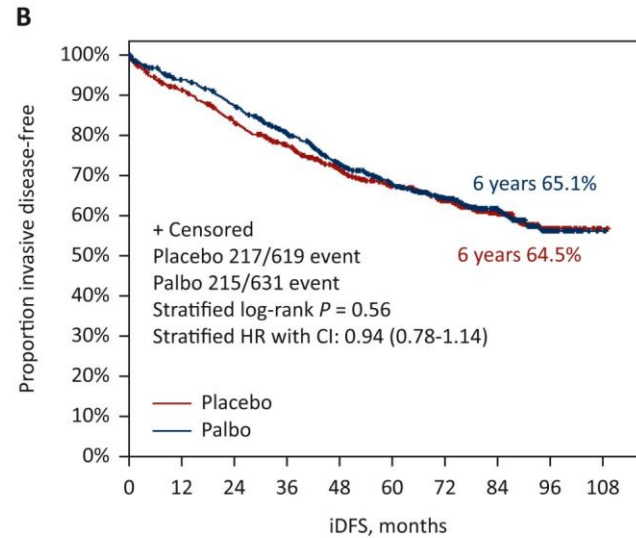


Erkenntnisse aus PenelopeB zum ILC?

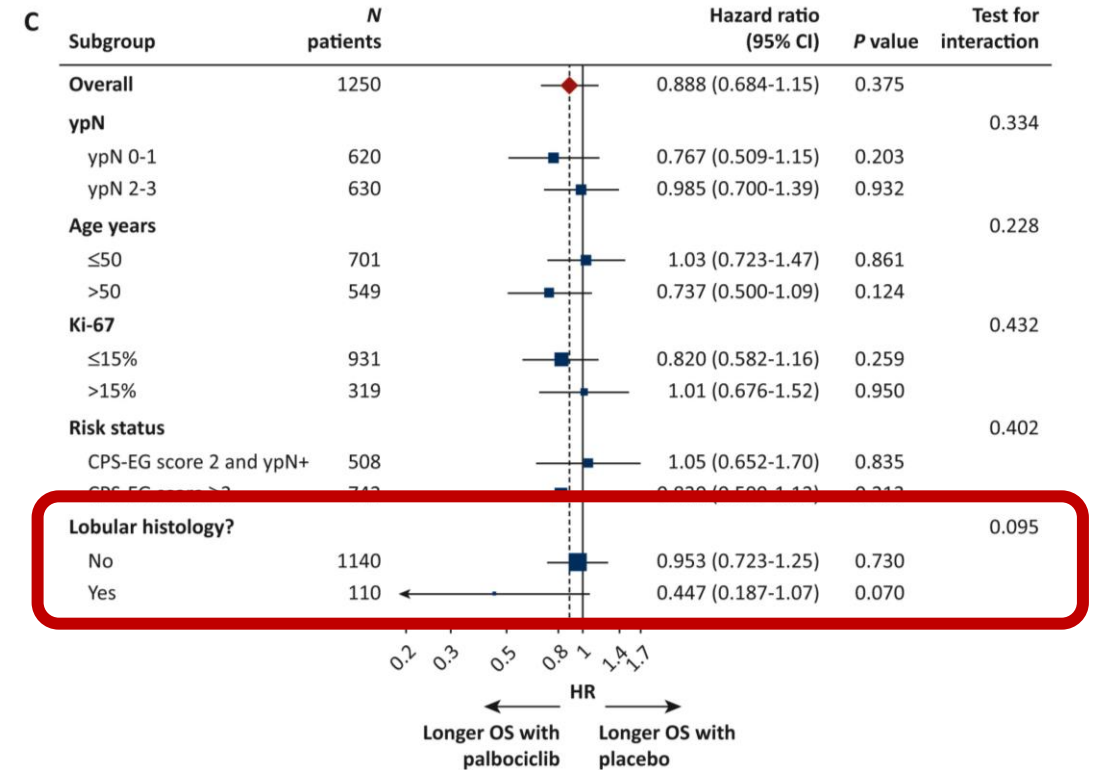
- Finale OS-Analyse PENELOPE-B Studie 77.8mo FU
- Overall kein Vorteil für adj. 1 Jahr Palbociclib
- Trend in ILC bei Subgruppenanalyse



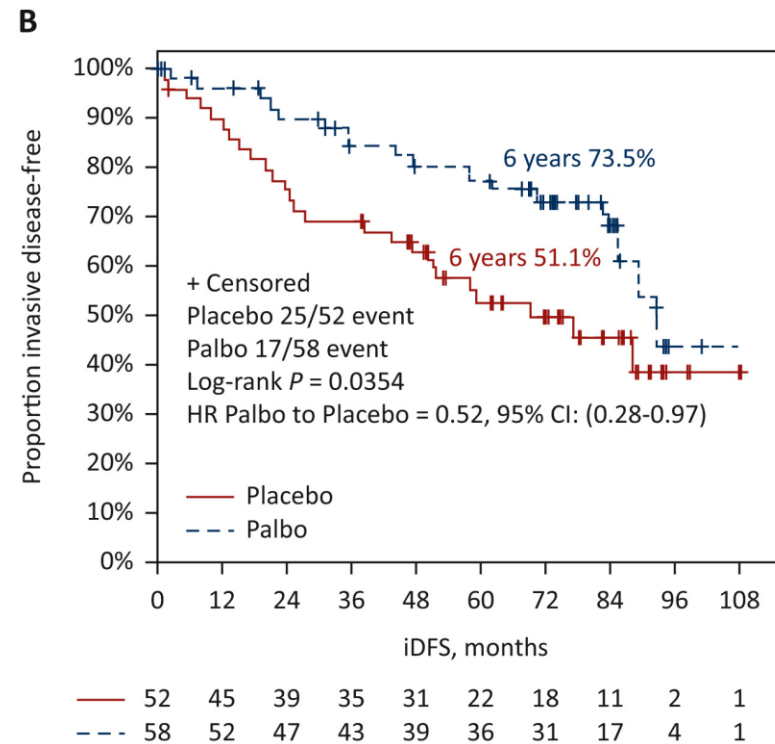
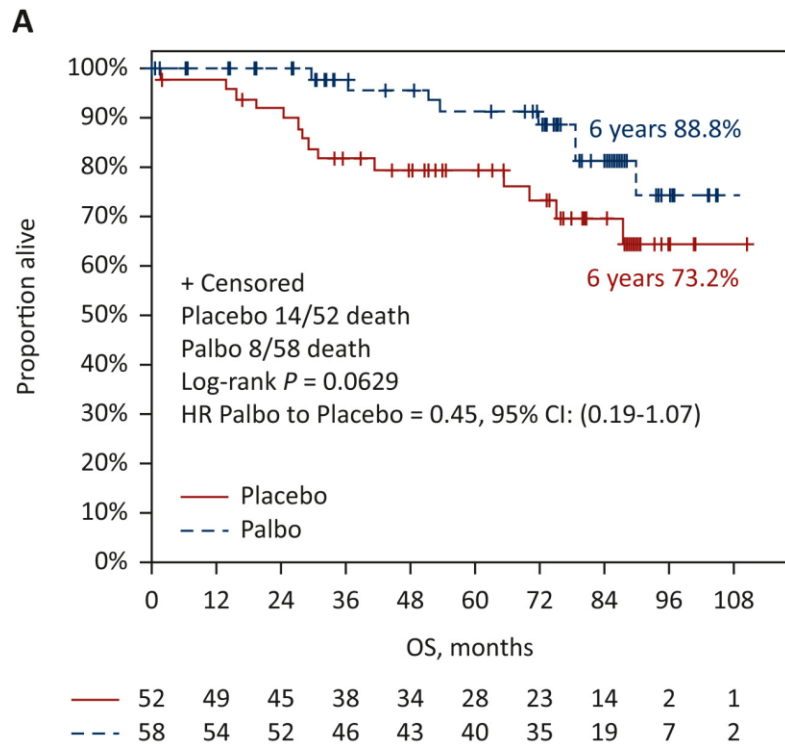
—	619	589	557	514	446	383	319	176	54	5
—	631	596	575	533	478	397	322	183	60	14



—	619	557	502	451	380	320	264	144	43	4
—	631	573	532	472	401	332	269	154	49	12



Erkenntnisse aus PenelopeB zum ILC (n=110)

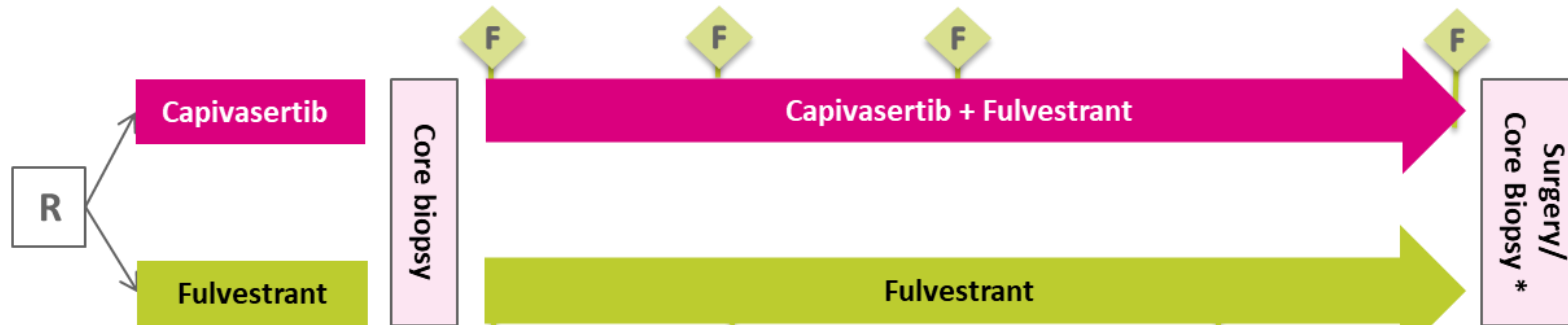


	HR	95% CI, P	Palbociclib	Placebo	Absolute Delta
iDFS	0.52	0.28-0.97, P = 0.035	6 Jahre 73.5%	6 Jahre 51.1%	Δ22.4%
OS	0.45	0.19-1.07, P = 0.062	6 Jahre 88.8%	6 Jahre 73.2%	Δ15.6%

LOBSTER Study Design



N= 120
Lobul.-invas.
Early BC
post-
menopausal
ER/PR \geq 10%,
HER2neg cT1c
and cN+ or
 \geq cT2
Ki67 \geq 8%



Primary EP
complete cell cycle
arrest (CCCA) rate
after 10 weeks ***

Secondary EP
Safety, compliance
BCS rate
pCR
iDFS and OS
Translational EPs

↑
FFPE
Plasma
Whole blood



↑
FFPE
Plasma

↑
FFPE*
Plasma*/**

- Capiwasertib 400mg BID PO d1-4 followed by 3 days off
- Fulvestrant (500mg IM q28d, with an additional 500 mg dose 2 weeks after the initial dose)

* Within 4 weeks after last fulvestrant, but prior to any new cancer treatment, ** before surgery
*** CCCA is defined as Ki67 drop to <2.7%

OP bevorzugt
innerhalb 14 Tage
nach letzter
Studienmedikation



Amendment Inhalte (Amendment #2)

Protocol 6.0 Version Date: 2025-06-18

- Ein-/Ausschlußkriterien
 - **Einschluss mit Ki67 $\geq 8\%$ möglich (bisher $>10\%$)**
 - Präzisierung:
 - alle biopsierten Läsionen müssen eine lobuläre Histologie aufweisen
 - dass ein ipsilaterales DCIS/CLIS in der Anamnese kein Ausschlußkriterium ist
- IB Version 16: identifiziertes Risiko diabetische Ketoazidose
- Update: Strategien zur Prävention von Hyperglykämie, Diarrhoea und Hypersensitivität
- Neu: Informationen und Management seltener Nebenwirkungen, diabetische Ketoazidose im Zusammenhang mit Hyperglykämie
- Update: Management Empfehlungen für Hyperglykämia, Hauteffloreszenzen, Diarrhoea und Hypersensitivität



Zusammenfassung

- **Das klinische Stadium ist ein führender prognostischer Faktor**
- **Präoperative MRT kann helfen das klinische Stadium adäquater zu erfassen**
- **Die Raten für PIK3CA/AKT/PTEN Mutationen sind hoch bei ILC**
- **Verteilung zeigt niedrigere Ki67-Werte beim ILC als bei IDC**
- **Bei niedrigen Ki67 Werten besitzt das ILC dennoch ein relevantes Risiko, aber die Events treten später auf, als bei IDC**
- **Es gibt (bisher) keine zuverlässige Anwendbarkeit für ein Response Assessment mit präoperativer ET für das ILC zu Prognosezwecken oder für Therapieentscheidungen**
- **Ein endokrines Response Assessment mit präoperativer ET sollte nicht vor Festlegung eines klaren Behandlungsplans im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen**

Q&A Session



Vielen Dank!

Die Slides erhalten Sie im Nachgang
über unsere GBG Library!