



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**La VAE come approccio
mininvasivo per il trattamento
delle lesioni di incerto potenziale
maligno della mammella.**

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Cristina Marmorale

Tesi di Laurea di:
Francesca Pietroni

Correlatore: Chiar.mo
Dott. Enrico Lenti

A.A. 2022/2023

INDICE

1. Introduzione	5
1.1. Mammella e la sua struttura	6
2. Percorso diagnostico- terapeutico paziente	8
2.1. Mammografia	9
2.2. Ecografia	10
2.3. MRI	10
2.4. BI-RADS	11
2.5. Microcalcificazioni	13
2.6. Procedure interventistiche radiologiche	15
3. La biopsia mammaria	16
3.1. Refertazione	17
3.2. NCB	18
3.3. VABB	19
3.4. VAE	20
4. Lesioni B3	25
4.1. Proliferazione epiteliale atipica duttale	26
4.2. Neoplasia intraepiteliale lobulare	29
4.3. <i>Radial scar</i>	30
4.4. Papilloma	31
4.5. Tumore filloide benigno	32
4.6. Altre	33
5. Studio	35
5.1. Obiettivi	35

5.2. Materiali e metodi	35
5.3. Risultati	36
5.4. Discussione	39
5.5. Conclusione	42
6. Bibliografia	43

1- INTRODUZIONE

Il tumore della mammella si è confermato anche nel 2022 [1], come la neoplasia più diagnosticata nelle donne. L'incidenza così elevata di questo tumore ha aumentato drasticamente l'interesse verso questa patologia negli anni, incrementando le tecniche diagnostiche, con una particolare attenzione allo screening e procedendo sempre più verso una chirurgia il più conservativa possibile. Basti pensare all'evoluzione delle tecniche chirurgiche attraverso cui è passata la chirurgia della mammella: dallo storico intervento di mastectomia radicale di Halstead alle mastectomie conservative attuali, affiancata da interventi ancora più mirati come la quadrantectomia o la nodulectomia. Tutto questo è stato reso possibile dall'introduzione dello screening, dall'attenzione e sensibilizzazione delle donne stesse e dalle tecniche diagnostiche sempre più accurate.

Il tumore della mammella, infatti, è stato il primo tumore per il quale è stato attivato il programma di screening su base nazionale, il quale ha portato a una crescente diagnosi di lesioni iniziali non palpabili e conseguentemente a un'escalation del trattamento conservativo.

Dobbiamo però porre l'attenzione sull'inevitabile "sovra-diagnosi" che ha causato lo screening, in quanto individuando lesioni nel loro stato iniziale determina l'insacco di un iter, fatto da esami e trattamenti simili a pazienti con tumori invasivi confermati, senza tener conto che non tutte le lesioni che diagnosticiamo precocemente poi evolveranno in neoplasie invasive. Un esempio è riportato dai DCIS, i quali vengono spesso diagnosticati in pazienti asintomatiche e vengono trattati secondo le linee guida attuali con combinazioni di chirurgia, radioterapia e terapia endocrina, quando solo un 20-30% di queste evolveranno effettivamente in tumori invasivi. [2]

Perciò, possiamo affermare che questa "sovra-diagnosi" porti ad un "overtreatment" di molte lesioni che non avrebbero mai causato problemi tali da richiedere un trattamento. Questa riflessione ci porta a capire la necessità di identificare tecniche che vadano a minimizzare l'impatto di questa "sovra-diagnosi" permettendo di diversificare le lesioni che necessitano di un trattamento attivo da quelle che richiedono solo osservazione e monitoraggio.

Un'attenzione particolare, oggi, è rivolta anche all'aspetto della deformità, con le conseguenze psicologiche e sociali che la cicatrice della mammella porta con sé, motivo per il quale si devono ricercare terapie efficaci ma con il minor impatto possibile.

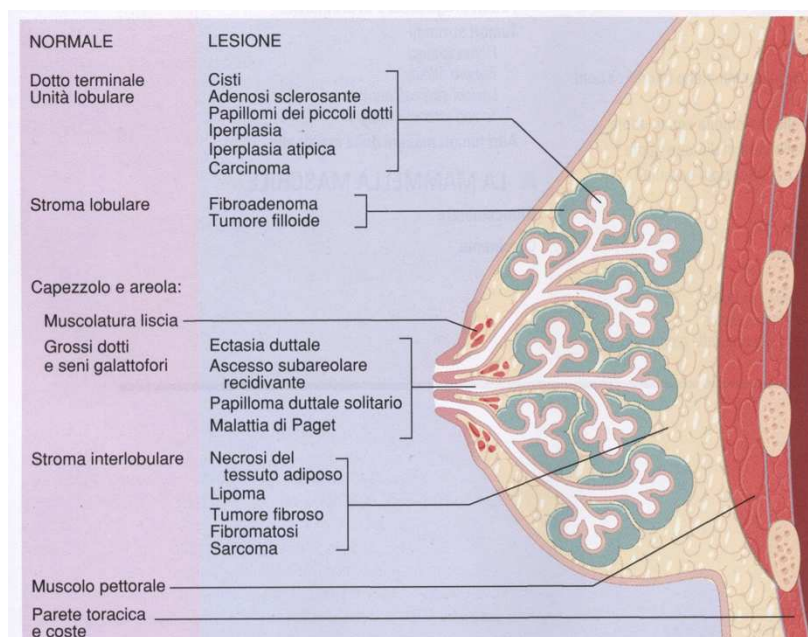
Il nostro obiettivo sarà, infatti, quello di analizzare l'efficacia di un approccio miniminvasivo, come quello dell'escissione "vacuum-assisted" (VAE), nella diagnosi e asportazione delle lesioni indeterminate B3 della mammella.

1.1 LA GHIANDOLA MAMMARIA E LA SUA STRUTTURA

La ghiandola mammaria ha forma discoidale con un prolungamento ascellare; la porzione anteriore della ghiandola è ricoperta dalla cute, mentre la porzione posteriore è in rapporto con la fascia del muscolo grande pettorale, da cui resta separata tramite lo spazio retromammario (piano profondo dell'ipoderma).

Il corpo ghiandolare è costituito da 15-20 lobi irregolari immersi nel tessuto adiposo.

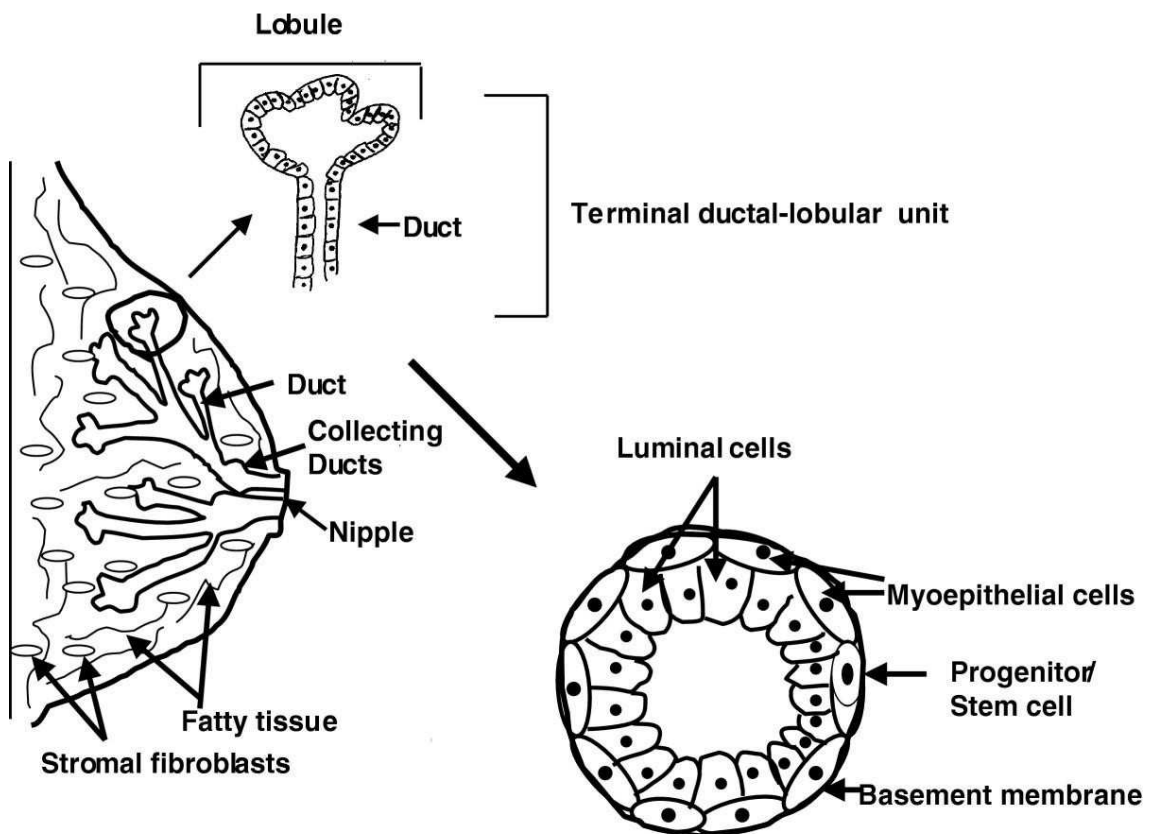
I lobi, separati da tralci di tessuto connettivo, si irradiano dal capezzolo e sono ulteriormente suddivisi in lobuli, noti come unità duttolobulari terminali (TDLU). Ciascuna ghiandola termina in un dotto lattifero che si apre all'altezza del capezzolo mediante un orifizio. Sotto all'areola, ciascun dotto forma una dilatazione, il seno lattifero con epitelio squamoso stratificato cheratinizzato. Il rivestimento epiteliale dei dotti mostra una progressiva transizione da squamoso stratificato a cubico bistratificato nel seno lattifero, e infine a un singolo strato di cellule cubiche o colonnari nel resto del sistema duttale. [3][4]



UNITA' DUTTOLOBULARI TERMINALI

Le successive ramificazioni dei dotti lattiferi conducono all'unità duttoloabulare terminale (TDLU). Ciascuna unità rappresenta un insieme di piccoli alveoli, simili ad un grappolo d'uva, che costituiscono un lobulo [5]. Sono formati da:

- Duttuli terminali: presenti nella ghiandola non funzionante. Nella ghiandola funzionante l'epitelio dei duttuli si differenzia in alveoli secernenti funzionanti.
- Dotti collettori intralobulari: strutture che collegano gli alveoli ai dotti lattiferi.
- Stroma intralobulare: connettivo lasso specializzato ormono-sensibile che circonda i duttuli terminali e gli alveoli.



2 – PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PAZIENTE

Il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) di una paziente con sospetto tumore mammario è uno strumento standardizzato che permette di seguirla dalla diagnosi alla terapia, fino al follow-up, guidato dalle evidenze e centrato sulla paziente per la presa in carico dei suoi bisogni.

Dividiamo le pazienti in due gruppi:

- Pazienti asintomatiche che fanno screening
- Pazienti con lesione mammaria che fanno un percorso diagnostico-stadiativo

Screening

Lo screening è il principale strumento di prevenzione che viene messo in atto dalle regioni per donne asintomatiche così da giungere ad una diagnosi precoce di eventuali lesioni, abbattendo la mortalità.

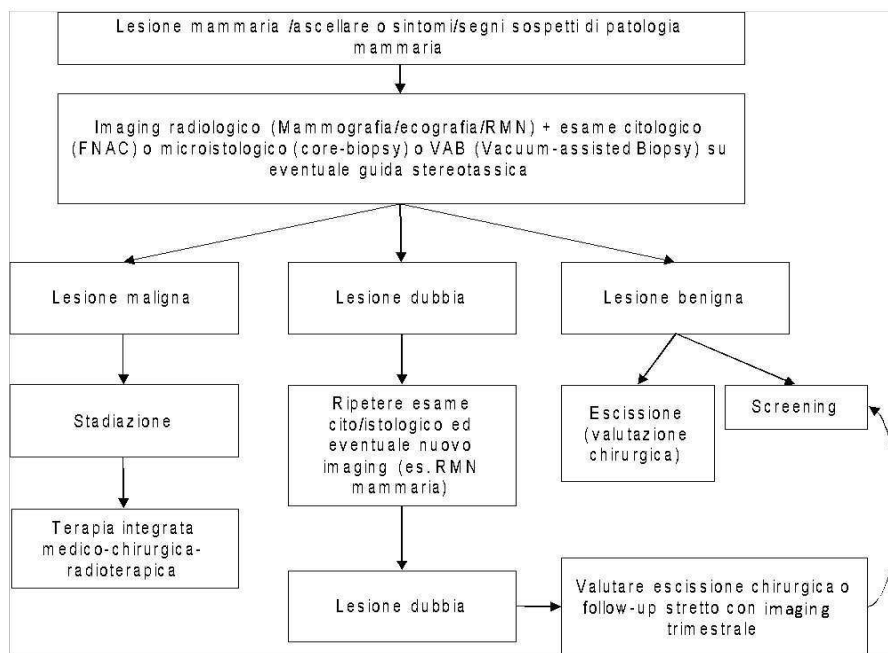
Il principale strumento di screening è la mammografia.

L'intervallo di screening è biennale per la fascia di età compresa tra i 50-69 anni [6], con variabilità di range d'età nelle varie regioni, ad esempio nelle Marche vengono comprese le donne tra i 45 e i 74 anni [7]. Lo screening mammografico viene sconsigliato per le donne con età compresa tra i 40 - 44 anni, ogni due per quelle con età tra i 45 e 49 anni e ogni tre anni per le pazienti con età tra i 70 e 74 anni [8].

La negatività al test riporta la paziente nello screening, la positività richiede di effettuare esami di approfondimento, come ecografia, dettagli/ingrandimenti mammografici, RMN con mdc, prelievo con ago per citologia o istologia [9], per la quale la paziente verrà richiamata dalle AST di residenza.

Le pazienti che invece presentano una lesione sospetta, riscontrata allo screening o per la presenza di segni clinici, vengono subito indirizzate ad esami di approfondimento: Imaging radiologico (Mammografia/ecografia/RMN), più esame citologico (FNAC) o microistologico (core-biopsy) o VAB (Vacuum-assisted Biopsy) su eventuale guida stereotassica.

Con questi esami possiamo indagare la natura della lesione e procedere poi in base al risultato ottenuto.



2.1 Mammografia

Esistono due tipi di mammografie: quelle eseguite a scopo diagnostico e quelle dello screening per le donne asintomatiche. Questo è un esame radiologico semplice, applicabile su larga scala, di rapida esecuzione che può essere utilizzato da solo o in associazione all'esame clinico ed ecografico.

La ghiandola mammaria è costituita da tessuti che hanno un basso contrasto intrinseco (tessuto adiposo e fibrogliandolare), la mammografia produce immagini che hanno alto contrasto e alta risoluzione spaziale, consentendo l'identificazione e l'esaltazione di dettagli che suggeriscono la presenza di tumore: opacità nodulari (64%), microcalcificazioni (19%), distorsione della struttura (17%) [10].

L'esame non richiede preparazione, il miglior periodo per effettuarla è nella fase pre-ovulatoria del ciclo mestruale, cioè nei primi dieci giorni dal ciclo precedente, infatti, in questa fase la ghiandola si presenta più densa e perciò sarebbe di più difficile lettura alla mammografia, che visualizza meglio mammelle con poca densità. L'esame richiede di effettuare sulla mammella una compressione e l'esecuzione di due proiezioni per ognuna: cranio-caudale e obliquo medio-laterale. Esiste anche una terza proiezione, la laterale, che però viene poco utilizzata e fatta solo su richiesta del radiologo [11].

2.2 Ecografia

L'ecografia è stata introdotta nella diagnostica senologica come supporto alla mammografia quando in questa si osservavano opacità non meglio caratterizzabili. È una metodica basata sull'utilizzo di ultrasuoni, rapida, effettuata con una sonda lineare ad alta frequenza (7.5-10-13 MHz) [11]. Produce immagini ad alto contrasto ed alta risoluzione spaziale, fondamentale per lo studio dei tessuti molli. È utilizzata come prima indagine diagnostica nelle donne sotto ai 40 anni, in gravidanza, nella mammella maschile, nelle cicatrici delle pazienti mastectomizzate e per lo studio linfonodale. Si presta, invece, ad un uso complementare alla mammografia nel caso di mammelle dense e disomogenee, protesiche e come supposto per diagnosi differenziale tra recidiva e fibrosi cicatriziali. Fondamentale è il suo uso come guida nelle procedure interventistiche come l'agoaspirato con ago sottile (FNAC) o l'agobiopsia (FNAB).

Sono indici di sospetto in ecografia mammaria la morfologia irregolare, i contorni mal definiti, l'ecostruttura disomogenea e la presenza di ipervascolarizzazione.

2.3 MRI

La risonanza magnetica è un'indagine di secondo livello che viene utilizzata nella diagnostica senologica in particolari condizioni. Non è raccomandata come indagine di screening nella popolazione generale, in quanto più specifica della mammografia ma con bassa specificità e tanti falsi positivi; uno studio ha visto infatti che solo una paziente su cinque viene sottoposta a biopsia per un riscontro RM e di queste solo una su otto (12%) ha effettivamente un carcinoma [12]. Inoltre, la RM non è in grado di rilevare le microcalcificazioni come tali. Questa tecnica presenta un'elevata risoluzione, multiplanarietà e, utilizzando un mezzo di contrasto (chelanti del gadolinio), riesce a identificare e caratterizzare una lesione mammaria con elevata sensibilità ma specificità moderata (72%) [13]. Le sue indicazioni principali sono: screening per le pazienti ad alto rischio (es. BRCA mutate); valutazione dell'estensione della malattia nella mammella ipsilaterale o controlaterale (es. carcinoma lobulare); valutazione della malattia residua dopo margini positivi; evoluzione della lesione in corso di chemioterapia neo-adiuvante; linfadenopatia ascellare metastatica (CUP syndrome); lesione posteriore per valutare

l'interessamento della parete toracica stadio IIIB [14]; diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva; valutazione dell'integrità degli impianti protesici (senza m.d.c.).

2.4 BI-RADS

Per la refertazione mammografica, ecografica e RM, viene usata una classificazione BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data Sistem) che applica una terminologia standardizzata per l'imaging mammario assegnando ad ogni immagine una probabilità di malignità e le conseguenti azioni da essa derivanti per procedere nel percorso diagnostico-terapeutico.

Il BI-RADS analizza le mammografie in base a [15]:

- Massa: lesione occupante spazio di cui possiamo descrivere i margini e la forma.
- Densità: in base all'attenuazione radiografica della massa rispetto al tessuto fibroghiandolare.

Una massa con margini spiculati, indistinti, di forma irregolare e con alta intensità è sospetta di malignità.

- Calcificazioni: descritte in base alla loro morfologia e distribuzione.
- Distorsioni architetturali
- Asimmetrie: focali o globali, mono o bilaterali.
- Linfonodi nel parenchima mammario, di solito indicatori di benignità.
- Lesioni cutanee
- Dilatazione dotto solitario: unilaterale, tubulare, solitario è un possibile indicatore di DCIS.

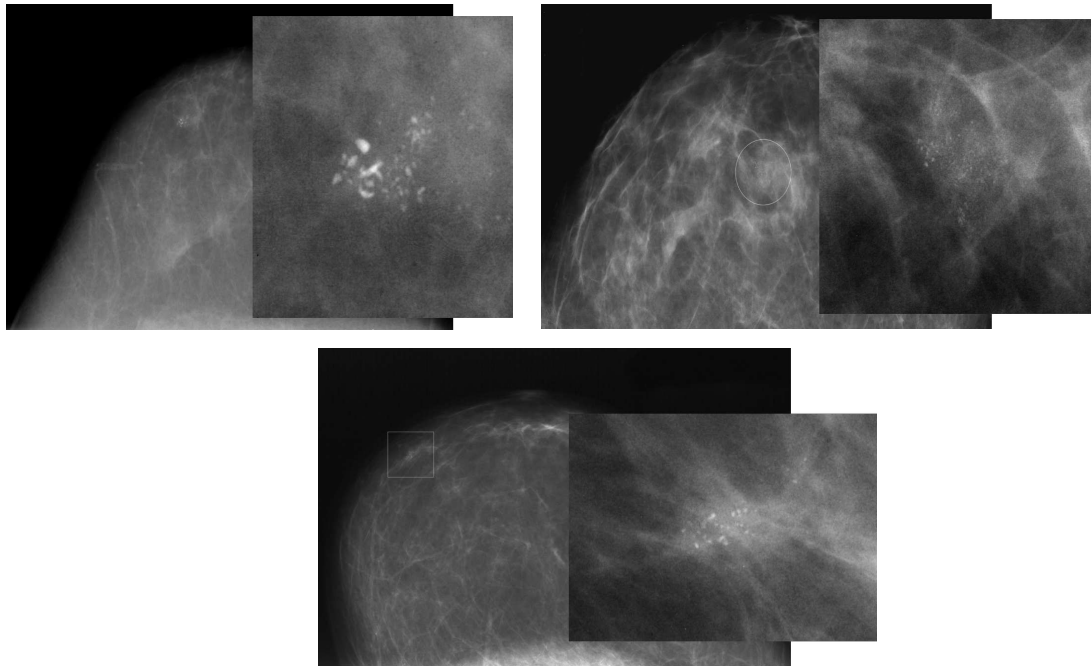
Nella quinta, ed ultima edizione, le categorie sono le seguenti: [16]

<u>Categoria</u>	<u>Significato e implicazioni cliniche</u>
BI-RADS 0	Incompleto, necessita di una valutazione aggiuntiva o mammografie precedenti.
BI-RADS 1	Normale
BI-RADS 2	Benigno - 0% di probabilità di malignità
BI-RADS 3	Risultato probabilmente benigno - <2% di probabilità di malignità. Suggerito follow-up a breve intervallo
BI-RADS 4	Anomalia sospetta - 2-94% probabilità di malignità. Per mammografia ed ecografia possono essere ulteriormente suddivise: <ul style="list-style-type: none"> - 4A: basso sospetto malignità (2-9%) - 4B: sospetto moderato di malignità (10-49%) - 4C: alto sospetto di malignità (50-94%) La biopsia deve essere effettuata.
BI-RADS 5	Altamente indicativo di malignità - >95% di probabilità di malignità. Devono essere intraprese azioni appropriate.
BI-RADS 6	Malignità nota provata da biopsia. (Cioè quelle lesioni in cui è stata fatta biopsia che ha provato la malignità della lesione, ma la lesione va indagata ulteriormente tramite altre metodiche che quindi vengono indicate nel referto con questa dicitura).

2.5 Microcalcificazioni

Le microcalcificazioni sono depositi < 0.5 mm di diametro all'interno del tessuto mammario. La presenza di microcalcificazioni nelle mammografie è comune, ma non sempre sottende la presenza di lesioni precancerose o maligne. I tipi e la composizione sono fondamentali per la stratificazione del rischio.

Istologicamente, le microcalcificazioni sono depositi nelle unità dutto-lobulari mammarie associate a una componente epiteliale come adenosi microcistica, adenosi sclerosante, lesioni cistiche e proliferative. Possono essere presenti nella componente mesenchimale, nello stroma (reazione stromale al tumore) o possono apparire come lesioni fibrose della componente connettivale (fibroadenoma).



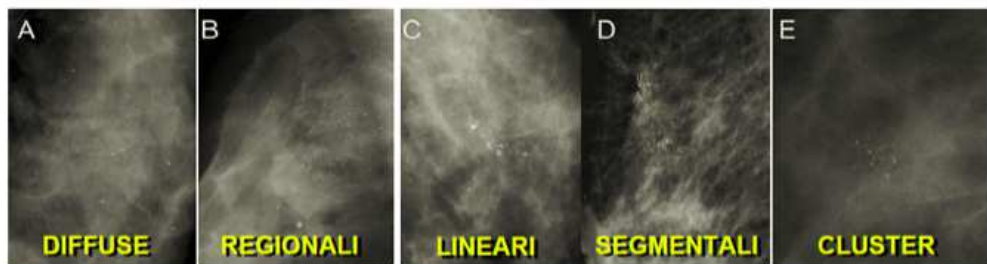
La composizione può essere di due tipi:

- Tipo I: Ossalato di calcio. Associate solitamente a cisti o necrosi grassa.
- Tipo II: idrossiapatite. Tipologia più spesso associata a lesioni maligne. [17]

Le microcalcificazioni sono comunemente osservate nell'imaging radiologico, in particolare alla mammografia e vengono classificate secondo il BI-RADS [16] in benigne e sospette. Questa divisione viene fatta analizzando la morfologia e la distribuzione delle microcalcificazioni:

- Benigne: sono più estese, grossolane, rotonde con margini lisci e facilmente visibili. La morfologia tipica di queste lesioni è “pop-corn like”, vascolari, ad orlo o distrofiche.
- Sospette: hanno dimensioni più piccole e spesso richiedono ingrandimento. Hanno aspetto eterogeneo, elementi pleomorfi e calcificazioni lineari ramificate. Si riscontra un’architettura distorta con linee rette sottili o spicule che s’irradiano da un punto. Sono suddivise in cinque categorie di distribuzione in base alla morfologia:
 - o Diffusa
 - o Segmentale
 - o Regionale
 - o Raggruppata
 - o Lineare

BIRADS: DISTRIBUZIONE



BIRADS: MORFOLOGIA



2.6 Procedure interventistiche radiologiche

Agoaspirato

Il FNAC (Fine Needle Aspiration Cytology) consiste nella raccolta di materiale da inviare all'anatomo patologo per l'analisi citologica. Il prelievo viene eseguito con un ago sottile, 21-23 G, collegato ad un sistema di aspirazione che raccoglie il materiale.

Le indicazioni all'utilizzo di questa tecnica sono [10]:

- Contenuto di cisti: per liquido ematico o siero-ematico e proliferazioni endoluminali rilevate con l'ecografia;
- Linfonodi ascellari sospetti;
- Materiale da abrasioni del capezzolo nel caso di un sospetto Paget.
- Secrezione dal capezzolo: sospetta in caso di presenza monolaterale o monoduttale, siero-ematica o ematica (in questo caso non viene utilizzato l'ago ma il campione viene direttamente strisciato sul vetrino).
- Lesioni in prossimità di protesi mammaria (per minimizzare il rischio di danneggiamento della protesi).

Il referto è suddiviso in cinque classi in base al sospetto di malignità:

- C1: reperto inadeguato.
- C2: negativo per cellule tumorali.
- C3: dubbio, lesione probabilmente benigna ma con atipie.
- C4: sospetto, con indicazione alla biopsia.
- C5: positivo per cellule tumorali con predittività >99%.

Agobiopsia


L'agobiopsia mammaria consiste nel prelievo per via percutanea di un frammento di tessuto con aghi più grandi rispetto a quelli utilizzati per l'agoaspirato. Il tessuto prelevato viene inviato per esame istologico il quale, a differenza del citologico che fornisce una diagnosi solo probabilistica, permette di effettuare, nella stragrande maggioranza dei casi, una diagnosi di certezza. Esistono diversi tipi di agobiopsia mammaria, dei quali si parlerà nel seguente paragrafo.

3- LA BIOPSIA MAMMARIA

La biopsia (o agobiopsia) è l'esame che completa il percorso diagnostico delle lesioni della mammella e consiste nel prelievo di un frammento di tessuto per via percutanea, mediante grossi aghi, al fine di effettuare l'analisi istologica della lesione. Si può eseguire su lesioni palpabili, a mano libera o sotto guida ecografica, oppure su lesioni non palpabili, sotto guida ecografica, stereotassica o, più raramente, RMN e TC.

La biopsia consente di identificare nella maggior parte dei casi se una lesione è maligna e capirne l'invasività, oltre che a caratterizzare meglio la neoplasia tramite l'identificazione dell'istotipo, del grading e dell'immunofenotipo.

Numero gauge	mm		
		17 G	1,47 mm
6 G	5,16 mm	18 G	1,27 mm
7 G	4,57 mm	19 G	1,07 mm
8 G	4,19 mm	20 G	0,91 mm
9 G	3,76 mm	21 G	0,82 mm
10 G	3,4 mm	22 G	0,72 mm
11 G	3,05 mm	23 G	0,64 mm
12 G	2,77 mm	24 G	0,57 mm
13 G	2,41 mm	25 G	0,51 mm
14 G	2,11 mm	26 G	0,46 mm
15 G	1,83 mm	27 G	0,41 mm
16 G	1,65 mm	28 G	0,36 mm



16G
18G
19G
20G
21G
22G
23G
24G
25G
26G
27G
28G
29G
30G
31G
32G
33G

3.1- Refertazione

Il referto anatomopatologico della biopsia viene suddiviso in cinque categorie [18]:

- B1: Tessuto normale/Inadeguato. Rientrano in questa categoria frustoli di tessuto mammario costituiti da ghiandola e stroma privo di lesioni istologicamente apprezzabili, senza microcalcificazioni o materiale fibro-ematico. Può indicare che la lesione non sia stata correttamente campionata, ma non sempre: in alcuni casi, come nell'amartoma o nel lipoma, corrisponde effettivamente a tessuto normale. È importante una discussione e confronto col radiologo.
- B2: Lesione benigna. Questa categoria diagnostica comprende tutte le lesioni benigne della mammella. Include il fibroadenoma, i vari quadri della malattia fibrocistica, l'adenosi sclerosante, l'ectasia duttale, la PASH e i processi infiammatori.
- B3: Lesioni a incerto potenziale di malignità. Questa categoria è costituita da lesioni ben note dal punto di vista anatomopatologico ma con caratteristiche di eterogeneità e di associazione a lesioni maligne. Grazie all'introduzione della tecnica VABB la diagnosi di lesioni B3 è aumentata ma il VPP di malignità è sceso dal 25% al 10% [19].
- B4: Lesione sospetta per malignità. Questa categoria include campioni in cui ci sono problemi tecnici, come nuclei schiacciati o mal fissati che contengono un probabile carcinoma ma sui quali non può essere fatta una diagnosi definitiva, oppure campioni molto piccoli di carcinoma invasivo in cui non c'è materiale a sufficienza per definire con certezza la malignità, oppure cellule che appaiono neoplastiche in coaguli ematici o esterne al campione.
- B5: Lesione neoplastica maligna. Sono contenuti i campioni nei quali la diagnosi di malignità è inequivocabile. Se possibile si può distinguere l'invasività, in situ (B5a) o invasivo (B5b).

3.2 – Needle Core Biopsy (NCB)

La Needle Core Biopsy (NCB) è una metodica di biopsia molto accurata che ha sostituito la citologia ad aspirazione con ago sottile (FNAC) e la biopsia escissionale come diagnosi iniziale di lesioni sospette. Da quando è stata introdotta l'agobiopsia stereotassica [20] della mammella alla fine degli anni '70 e l'introduzione delle pistole automatizzate per core biopsy a metà degli anni '90, l'agobiopsia del seno (NCB) è diventata uno strumento diagnostico sempre più importante nella valutazione delle lesioni mammarie. NCB è utilizzata di solito per le lesioni formanti massa, aree di opacità, addensamenti o grossi cluster di microcalcificazioni, e ne permette la valutazione istologica discriminando tra tumori in situ e invasivi, dando informazioni su fattori prognostici e predittivi e fornire tessuto sufficiente per test ausiliari. L'esame può essere eseguito a mano libera o tramite l'utilizzo di immagini come guida. In particolare la biopsia, sia sotto guida ecografica che sotto guida mammografica, ha dimostrato una sensibilità media superiore al 97% e specificità comprese tra il 92 e 99%, a differenza dei metodi di biopsia a mano libera non guidati da immagini che mostrano una SE media del 91% e una SP del 98% [21].

L'esecuzione della NCB sotto guida ecografica, a differenza di quella mammografica, non richiede la compressione della mammella e, anzi, la paziente viene posizionata in modo da ottimizzare la profondità del tessuto e la tensione della cute per la penetrazione dell'ago, inoltre non richiede l'uso di radiazioni ionizzanti. L'NCB sotto guida ecografica, in particolare quella effettuata con aghi da 14G, si è dimostrata sensibile verso l'identificazione dei carcinomi (SE 96.3% [22]) con un tasso di falsi negativi da 1.1% a 3.3% [23]. Il calibro degli aghi utilizzati varia in base alla tecnica adottata, la NCB viene eseguita su dispositivi automatici con calibro 12-18G, ma il più comunemente usato è l'ago da 14G a lunga gittata, che però rischia di sottostimare la neoplasia del 27% [17].



CNB sotto guida mammografica.



CNB sotto guida ecografica

3.3 - Biopsia Mammaria Assistita da Sottovuoto (VABB)

La VABB (Vacuum-Assisted Breast Biopsy) viene riservata a cluster di microcalcificazioni dubbie o sospette, e preferibilmente scelta in caso di cluster microcalcifici molto piccoli (<5mm) o sparsi. Questa tecnica ha una sensibilità del 98% e una specificità del 99% [24].

Il calibro degli aghi utilizzati varia in base alla tecnica adottata, nella VABB sono utilizzati aghi con un calibro dai 7G ai 12G [21].

La VABB può essere utilizzata come prima linea o come seconda linea sul riscontro diagnostico delle lesioni. Qui l'ago viene posizionato su una guida bioptica, posizionata e centrata con controllo mammografico stereotassico sull'area della lesione. La guida bioptica incorpora un canale che è in grado, effettuando una rotazione di 360° all'interno della lesione in pressione negativa, di eseguire un campionamento multiplo (da 6 a 24) su aree contigue asportando mediamente un cilindro di parenchima mammario in cui è compresa, seppur frazionata, la lesione. Generalmente vengono effettuati 12 prelievi, condotti su preordinate direttrici topografiche, idealmente riconducibili al quadrante di un orologio: sei prelievi in corrispondenza delle ore pari e sei prelievi in corrispondenza delle ore dispari. In presenza di microcalcificazioni, i frustoli vengono radiografati ed immediatamente posti in formalina tamponata al 10%. La peculiarità di funzionamento della VABB è quindi quella di prelevare più tessuto senza rimuovere l'ago rispetto ad una CNB e ridurre (ma non annullare) il rischio di falsi negativi.

La VABB di seconda linea ha come scopo l'escissione della lesione e prende il nome di VAE, di cui parleremo in seguito.

3.4 Tecniche di escissione percutanea

ABBI- Advance breast biopsy Instrumentation

Il Sistema ABBI è una tecnica di escissione percutanea che consente l'acquisizione di volumi di tessuto maggiori di quelli ottenuti con la VABB, utilizzando aghi di diverse dimensioni può permettere la rimozione della lesione nella sua interezza piuttosto che come piccoli frammenti. Questa tecnica però presenta notevoli limitazioni nell'esecuzione per via di severi requisiti di posizionamento che determinano alti tassi di fallimento, grandi volumi rimossi, alto tasso di complicanze e residui di tumore ai margini del prelievo, oltre che alti costi di esecuzione [25]. Essendosi dimostrata più invasiva e costosa e non è più una tecnica in uso.

VAE - Vacuum-assisted excision

L'escissione assistita da vuoto (VAE) è una tecnica diagnostica e terapeutica minimamente invasiva. Consiste nell'effettuare una piccola incisione sulla cute della mammella e tramite un ago con un sistema di aspirazione, come quello utilizzato nella tecnica di biopsia VABB, consente di prelevare la lesione nella sua interezza, fornendo grandi quantità di tessuto, paragonabili a quelle di un campione di escissione chirurgica (circa 4 g) [26].

La VAE consiste in una procedura VABB di seconda linea, di tipo escissionale, che viene effettuata con aghi da 7-8G. Questa procedura, infatti, entra nel percorso diagnostico-terapeutico delle pazienti in seguito ad una prima biopsia fatta con aghi da 14G in cui la lesione era risultata insufficiente o dubbia (B1-B3-B4) in modo tale da permettere di chiarirne la natura, riconducendola a lesione di tipo B2 o B5 [27].

Lo scopo principale della VAE, infatti, è quello di ottenere abbastanza materiale per escludere la presenza di neoplasie associate e caratterizzare meglio la lesione nella sua interezza. La VAE può essere eseguita sia sotto guida ecografica (metodica preferita) che mammografica ed è la procedura gold standard raccomandata nella Prima Conferenza Internazionale di Consenso sulle lesioni di incerto potenziale maligno nella mammella e riconfermata come tale nella Seconda Conferenza per la gestione delle lesioni B3 [28].

La VAE rispetto all'escissione chirurgica ha dei vantaggi [29]:

VAE	ESCISSIONE CHIRURGICA
Minore invasività	Maggiore invasività
Minore costo	Maggiore costo
Minori complicanze	Maggior rischio di complicanze
Recupero più rapido	Ricovero più lungo
Cicatrice assente o minima	Cicatrice residua

Il tasso di rimozione incompleta della VAE è di 3.4%, che non è significativamente diverso da quello dell'escissione chirurgica [30]. Mentre il tasso di recidiva negli studi analizzati è più alto per la VAE rispetto alla chirurgia, ma resta comunque basso: rispettivamente 2.4% vs 0% [31] e 11% vs 6.8 [32].

Le indicazioni all'uso della VAE sono [33][34]:

- Asportazione lesioni benigne della mammella;
- Lesioni di categoria 3 al BI-RADS: sulla categoria B3 le varie linee guida differiscono nelle indicazioni, ne parleremo in seguito;
- Discrepanza tra istologia ed imaging;
- Dimensioni della lesione: < 1.5 cm [35];
- Lesione solida visibile all'ecografia;
- Presenza di calcificazioni residue dopo VABB.

I rischi sono invece riconducibili alle problematiche generali che ritroviamo per via dell'utilizzo della tecnica percutanea [36]:

- Ematomi ed ecchimosi: in genere lievi e che spesso si risolvono spontaneamente;
- Dolore;
- Sanguinamenti: l'assunzione di anticoagulanti orali è una controindicazione relativa, infatti, la letteratura afferma la sicurezza della procedura nelle pazienti che li assumono [37];

VAE e B3

La procedura della VAE è stata studiata prevalentemente in relazione alla rimozione delle lesioni benigne della mammella, oggi, invece, il suo uso è stato ampliato anche per il trattamento delle lesioni ad incerto potenziale maligno B3, in quanto questa metodica permette di mettere in atto una procedura più conservativa ed evitare un intervento chirurgico per lesioni di cui la maggior parte poi si conferma all'istologia di tipo benigno. La VAE è stata recentemente introdotta nel programma di screening del seno del Servizio Sanitario Nazionale come alternativa all'escissione chirurgica diagnostica per le lesioni B3 selezionate [44].

Le lesioni che vengono classificate come B3 sono circa il 3-9% [38] di tutte le biopsie effettuate e la loro gestione è stata tradizionalmente quella di effettuare una biopsia chirurgica diagnostica a causa della loro associazione con la malignità. Tuttavia, è sempre più riconosciuto che alcuni sottotipi di B3 siano associati ad un rischio molto basso di malignità e quindi l'escissione chirurgica per tutti, indistintamente, costituirebbe un over treatment, soprattutto in relazione al fatto che la maggior parte delle lesioni B3 poi alla diagnosi si riconduce a benignità.

Dobbiamo distinguere due diversi pathway di lesione: le lesioni B3 con atipia e quelle senza. Il VPP di malignità nelle lesioni B3 è del 16% [38], ma questo è variabile in base: alla presenza di atipia, che determina un rischio più alto di malignità, alla presenza di calcificazioni (rispetto a quelle che si presentano con massa o distorsione architettonica) e alla tipologia di lesione, alcune sono più a rischio di upgrade rispetto ad altre.

La presenza di atipia nella biopsia iniziale è significativamente associata all'upgrade di malignità (15.5%) rispetto all'assenza di atipia nella lesione iniziale [39]; i dati storici tra il 1999 e il 2006 hanno dimostrato una differenza significativa nel tasso di upgrade di malignità della lesione B3 con e senza atipia rispettivamente del 36% e del 7% [40]. Più recentemente Mayer et al. hanno dimostrato un tasso di upgrade del 10% con un tasso di malignità significativamente inferiore nelle lesioni senza atipie del 4.8% rispetto al 24% di quelle con atipie [41]. Per quanto riguarda invece i tipi di lesioni, quelle imputate ad un rischio più alto sono: iperplasia duttale atipica (ADH), neoplasia lobulare (LN), atipia epiteliale piatta e tumore benigno filloide [42]. Si è cercato di analizzare il tasso di upgrade di malignità e recidiva in queste lesioni, dopo escissione con VAE e i vari studi hanno riscontrato:

- Tumore filloide benigno: 21% [42]
- ADH: 23% [43][45]
- LN: 25% [44]
- FEA: 11% [45]
- *Radial scar*: 16% [45]

Questi dati dimostrano come potrebbe essere possibile seguire con un follow up ecografico le lesioni nel tempo dopo escissione VAE [42].

Per l'utilizzo della VAE nell'ambito del trattamento delle lesioni B3 sono state pubblicate varie linee guida che differiscono l'una dall'altra però per le indicazioni.

Secondo la guida NSH 2018 del Breast Screening Multidisciplinary Working Group Guidance [46], le lesioni B3 sotto a 20 mm dovrebbero essere gestite con la VAE e dovrebbero essere incluse le lesioni papillari con atipia, le lesioni fibroepiteliali. Invece, secondo la Seconda Conferenza Internazionale di consenso [34], per l'ADH e i tumori filloidi è indicata sempre l'escissione chirurgica e per le lesioni sotto i 25 mm è indicata la VAE. Sempre sulla Seconda Conferenza Internazionale di consenso viene indicata che la necessità di procedere ad escissione chirurgica si dovrebbe basare su dati clinico-radiologici ed istologici, tenendo in particolare considerazione la storia familiare della paziente, dopo adeguato consenso informato. Questo è particolarmente vero, soprattutto dopo prelievo VABB, nei casi in cui le microcalcificazioni risultino completamente asportate alla mammografia post-biopsia [56].

Pertanto, è fondamentale discutere ciascun caso con il gruppo multidisciplinare della Breast Unit, e, questo punto, è condiviso da tutte le linee guida.

Perciò, riassumendo, le lesioni piccole e completamente rimosse con metodiche VABB (previo adeguato controllo radiologico post bioptico) non trovano indicazione alla chirurgia escissionale se vi è una completa concordanza tra dati radiologici e anatomo-patologici e laddove non sussistano problemi clinici-anamnestici della paziente.

Fanno però eccezione e pertanto dovrebbero essere sempre sottoposte a chirurgia [47][56]:

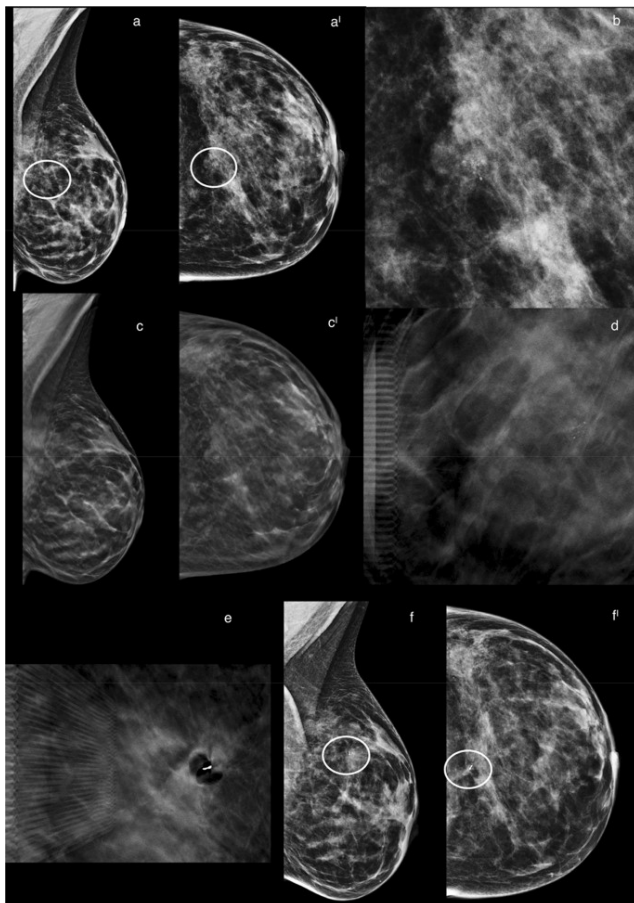
- Le lesioni B3 date da proliferazione intraduttale atipica (DIN1B);
- I tumori filloidi benigni;
- Il papilloma atipico;

- Le lesioni rare: adenosi microghiandolare, mucocele like lesions e adenomioepitelioma.

Le lesioni B3 confermate tramite biopsia vengono quindi sottoposte a VAE per l'escissione ed analizzate. Nel caso di riscontro alla VAE di lesioni benigne associate ad atipia epiteliale, si consigliano cinque anni di follow-up radiologico mammografico annuale, mentre non viene intrapresa nessuna sorveglianza aggiuntiva rispetto a quella del normale screening, nel caso di riscontro di lesioni benigne senza atipie. Nel caso, invece, in cui la lesione sia maligna, si deve procedere ad escissione chirurgica [39].

I risultati dei vari studi presenti in letteratura mostrano come la VAE sia una procedura sicura ed efficace, il 40.7% [39] e 14.9% [48] con un tasso di evoluzione maligna molto basso: 8.6% [39] e 7.5% [48]. A conferma della sua efficacia, in uno degli studi più grandi effettuati in merito alle lesioni B3 [49], si sono analizzate 398 donne che presentavano lesioni idonee per VAE e 321 sono state sottoposte alla procedura, con 245 (61%) che hanno evitato ulteriori interventi chirurgici a causa di un esito benigno.

La sensibilità (SE) della VAE è 90% mentre la specificità (SP) è del 100% [38].



Nella figura possiamo vedere 6 mm di microcalcificazioni nel quadrante centrale, superiore sinistro (a-a'); lesione sottoposta a VAE con risultato benigno. Dopo 24 mesi di follow-up mammografico (f-f') non si riscontrano nuove lesioni o malignità nel sito del VAE contrassegnato con una clip [47].

4- LESIONI INDETERMINATE B3

Nella categoria B3 o “lesioni ad incerto potenziale di malignità” rientrano tutte quelle lesioni che vengono classificate come tali per:

- la loro eterogeneità di presentazione, in quanto possono avere caratteri di benignità nella porzione prelevata ma non essere rappresentanti dell'intera lesione;
- storicamente, si associano a neoplasie come il carcinoma duttale in situ (DCIS) o il carcinoma invasivo;
- a volte possono essere presenti anche entrambe le condizioni precedenti.

Il rischio in questo caso, quindi, non è solo rappresentato da un'eventuale evoluzione della lesione, quanto più ad una presenza concomitante di lesioni a carattere francamente maligno.

Le lesioni B3 comprendono [28]:

- il papilloma intraduttale;
- le lesioni scleroelastotiche / *radial scar*;
- i tumori fillodi;
- l'atipia epiteliale piatta (FEA) o DIN1a;
- l'iperplasia duttale atipica (ADH) o DIN1b;
- l'iperplasia lobulare atipica (ALH) o LIN1;
- il carcinoma lobulare in situ variante classica (cLCIS) o LIN2;
- le lesioni rare (adenomioepitelioma, lesioni *mucocele-like*, adenosi microghiandolare).

Globalmente le lesioni B3 presentano un potenziale predittivo positivo di malignità pari al 25%. Il VPP per le lesioni B3 si attesta intorno al 20% [49]. Il rischio di sviluppare una forma invasiva successivamente alla diagnosi di B3 aumenta nel tempo (a 10 anni è del 3,8% e 3,7%; a 15 anni del 8,9% e 8,6%; a 25 anni del 30,5% e 26,2% omo e controlaterale rispettivamente) [50].

4.1 - PROLIFERAZIONE EPITELIALE ATIPICA DI TIPO DUTTALE

Questa categoria comprende due lesioni [51]:

- 1- Atipia epiteliale piatta (FEA)
- 2- Iperplasia duttale atipica (ADH)

Queste lesioni sono sempre più spesso identificate nella popolazione di screening, ma la prevalenza nella popolazione generale non è ancora ben definita.

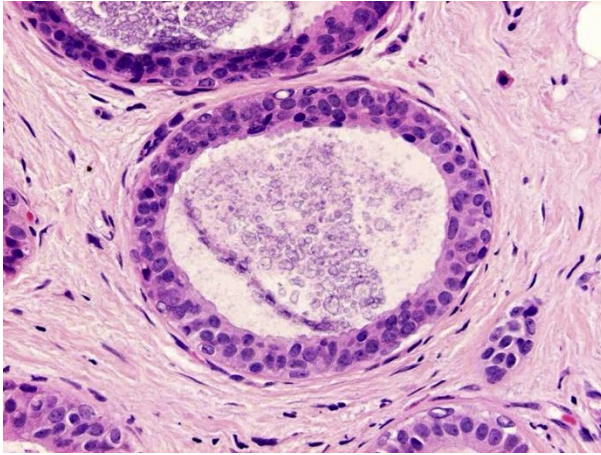
Producono secrezioni intraluminari che si presentano come microcalcificazioni rilevabili alla mammografia, difficilmente si manifestano come lesioni palpabili. La letteratura mostra una forte associazione tra queste lesioni e altre neoplasie come DCIS, carcinoma lobulare e tubulare e questo giustifica l'approfondimento diagnostico di queste lesioni.

Le lesioni proliferative intraduttali vengono incluse nelle Neoplasie Duttali Intraepiteliali (DIN), insieme ai carcinomi intraduttali in situ [52].

Classificazione DIN:

- Grado 1A (DIN 1A): atipia epiteliale piatta (FEA)
- Grado 1B (DIN 1B): iperplasia duttale atipica
- Grado 1C (DIN 1C): neoplasia duttale intraepiteliale ben differenziata (grado 1)
- Grado 2 (DIN 2): neoplasia duttale intraepiteliale moderatamente differenziata (grado 2)
- Grado 3 (DIN 3): neoplasia duttale intraepiteliale scarsamente differenziata (grado 3)

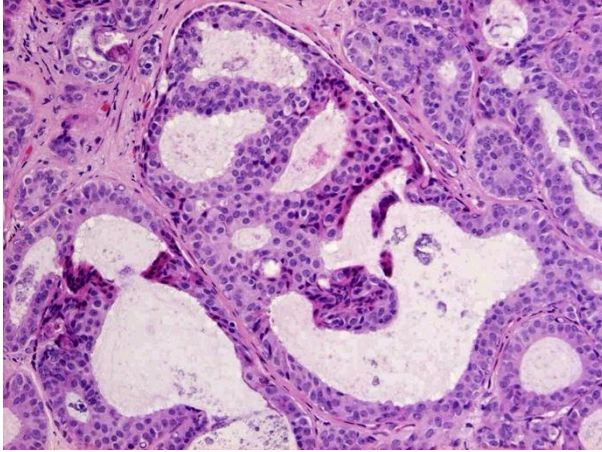
Atipia epiteliale piatta (FEA)



L'atipia epiteliale piatta è costituita da uno o più strati di cellule epiteliali di forma colonnare, variabili in altezza, che contengono blebs citoplasmatici apicali prominenti. I nuclei delle cellule sono definiti atipici di grado lieve-moderato in quanto non sono uniformemente perpendicolari alla membrana basale, presentano agglomerati e cromatina marginale con un aumentato rapporto nucleo-citoplasma. Sulle cellule possono formarsi ciuffi o brevi micropapillazioni, ma non sono presenti motivi architettonici complessi.

Insorge nell'unità lobulare del dotto terminale, gli acini si presentano dilatati e generano secrezioni nello spazio luminale in cui spesso si ritrovano microcalcificazioni, amorphe che crescono focali o a grappolo. Il rischio di malignità di queste lesioni è del 15-20%. Frequentemente si associano ad ADH e DCIS [28][51]. L'atipia epiteliale piatta-FEA (DIN1a) sembra avere un ruolo come precursore di tumori a basso grado nucleare (carcinoma tubulare). RR 2,32. VPP 12,7% [49].

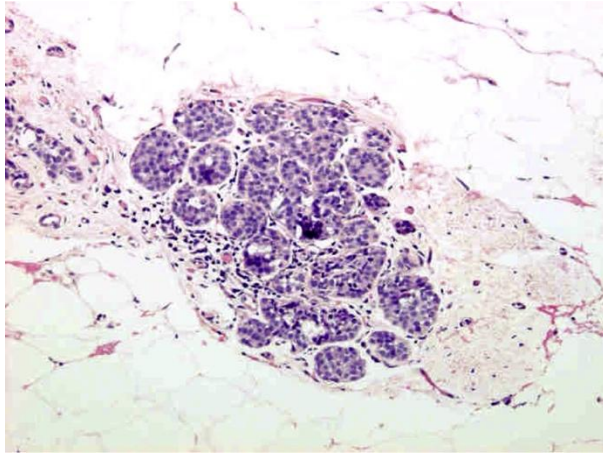
Iperplasia duttale atipica (ADH)



L'iperplasia duttale atipica è una lesione proliferativa del rivestimento epiteliale localizzata all'interno della struttura duttale, in genere uno o due spazi duttali, e non superano i 2 mm di grandezza. È formata da una popolazione uniforme di cellule di piccole e medie dimensioni, disposte in modo regolare che presentano piccoli nuclei distribuiti uniformemente che alle volte possono assumere un pattern a rosetta. Le mitosi sono poco frequenti e sono presenti distorsioni cito-architettoniche.

ADH si associa ad un rischio quattro, cinque volte maggiore di tumore mammario invasivo nella mammella omolaterale rispetto alla popolazione generale [28][51]. Nell'ADH si rileva un RR 3-5 dopo tre - cinque anni rispetto a quello della popolazione generale, RR 6 per donne in premenopausa e RR 10 se parente di primo grado con tumore al seno. VPP 27,3% [49].

4.2- NEOPLASIA INTRAEPITELIALE LOBULARE (LIN)



Sono lesioni caratterizzate da una proliferazione intraluminale scarsamente coesiva del rivestimento epiteliale, con obliterazione del lume e distensione dei duttoli, ma conservando la struttura lobulare. La lesione origina dall'unità duttale termino-lobulare. Può essere multicentrica o coesistere

con una neoplasia intraepiteliale duttale o un carcinoma invasivo, inoltre, rappresenta un rischio del 15-20% di sviluppo di carcinoma invasivo lobulare o duttale, sia omo che contro-lateralmente [53].

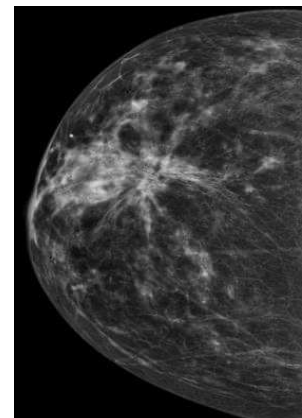
La neoplasia intralobulare viene suddivisa in tre gradi [54]:

- LIN 1: iperplasia lobulare atipica (ALH)
- LIN 2: carcinoma lobulare in situ classico (LCIS)
- LIN 3: carcinoma lobulare in situ con necrosi centrale o pleomorfo o a cellule con anello con castone

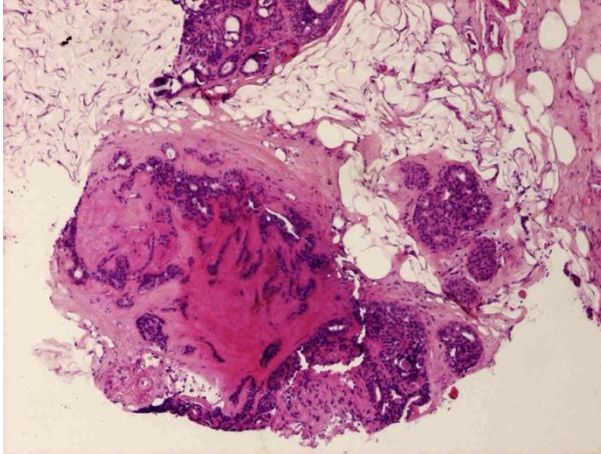
Nella ALH sono coinvolte poche unità acinari, mentre la LCIS riempie e distende l'intero lobulo. LCIS presenta inoltre una caratteristica peculiare, quella della perdita della E-Caderina, per mutazione del suo gene sul cromosoma 10. La perdita di questa glicoproteina non permette il legame con la β -catenina, componente della giunzione cellulare, e favorisce perciò la disgregazione della lesione neoplastica [55].

Le neoplasie intraepiteliali lobulari non hanno una caratteristica clinica tipica e a livello radiologico si può associare a microcalcificazioni in una percentuale variabile di casi, dal 20 al 60% [51], il che le rende spesso non ben visibili all'esame radiografico.

Iperplasia lobulare atipica (LIN 1) e la neoplasia lobulare in situ classica (LIN 2) costituiscono un fattore di rischio e non un precursore obbligatorio per lo sviluppo successivo di carcinoma infiltrante della mammella. LIN1 RR 4-5, LIN 2. RR 8-10 [56].



4.3 - LESIONE SCLERO-ELASTOSICA/RADIAL SCAR



È una lesione pseudo-infiltrativa, iperplastica benigna che vede come cellule protagoniste i miofibroblasti. È caratterizzata da un'area centrale di elastosi dalla quale si irradiano strutture duttali e tubulari a formare un pattern stellato. Se supera i 10 mm di dimensioni o si osservano molteplici aree elastosiche contigue si parla di lesione sclerosante complessa (LCS). Può essere multicentrica e bilaterale e si presenta spesso insieme ad altre lesioni benigne come cisti, adenosi sclerosanti e iperplasia epiteliale. In oltre il 30% dei casi, invece, si associa ad un carcinoma, motivo per cui è considerata più un indicatore di tumore che un suo precursore [57].

La radial-scar è una lesione complessa da diagnosticare in quanto clinicamente è negativa, classicamente non palpabile e la maggior parte non visibili all'ecografia. Sono individuabili, invece, con la mammografia e con la risonanza magnetica, ma è complesso distinguerle da lesioni maligne invasive.

Alla mammografia possiamo vederla come una distorsione architettonica, un'opacità stellata [51]:

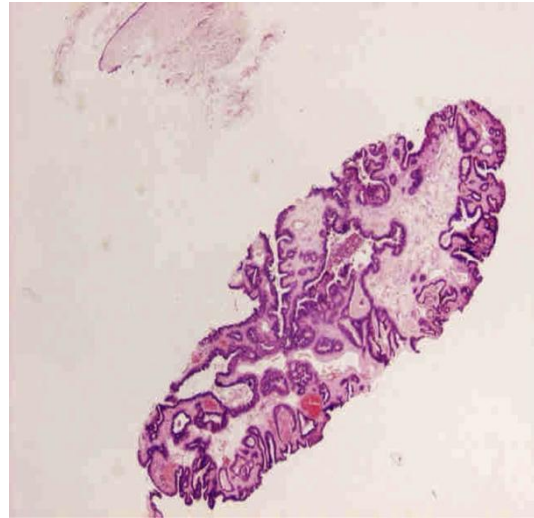
- Radiotrasparenza marcata
- Spicole lunghe e sottili che s'irradiano
- Aspetto variabile nelle diverse proiezioni
- Strutture lineali radio-trasparenti parallele alle spicole

Le microcalcificazioni sono reperti non caratteristici della RS ma delle modificazioni fibrocistiche contenuti in essa.

4.4 - PAPILOMA TIPICO/ATIPICO

I papillomi sono delle lesioni rare che possono essere classificate come [58]:

- Papillomi intraduttali solitari
- Papillomi intraduttali multipli



Papillomi solitari

Crescono nei dotti di calibro maggiore e prossimali del capezzolo, nella regione retro-areolare e si presentano con multiple formazioni papillari, arborescenti, rivestite da epitelio a cellule cuboidali o colonnari, ciascuna con un asse fibrovascolare interno. Le pazienti più colpite sono in età post-menopausale e spesso non sono visibili alla mammografia.

La presentazione clinica dei papillomi è la secrezione dal capezzolo, con componente sierosa ed ematica, mono-orifiziale e monolaterale.

Ne esistono delle varianti: sclerosante quanto prevale la struttura stromale e intracistico quando è presente una dilatazione importante del dotto.

Tutti i papillomi possono avere aree di iperplasia duttale, con o senza atipia, o di neoplasia intraepiteliale (DIN), che aumenta il rischio di tumore.

Papillomi multipli

Sono forme più rare, che colpiscono donne più giovani rispetto ai papillomi solitari e si localizzano alla periferia dell'albero duttale. Qui la presentazione clinica della secrezione è meno comune, ma tendono a manifestarsi come una tumefazione palpabile o come aree a densità anomala e microcalcificazioni alla mammografia. Il rischio di evoluzione in tumore sembra essere maggiore in questi papillomi rispetto ai solitari.

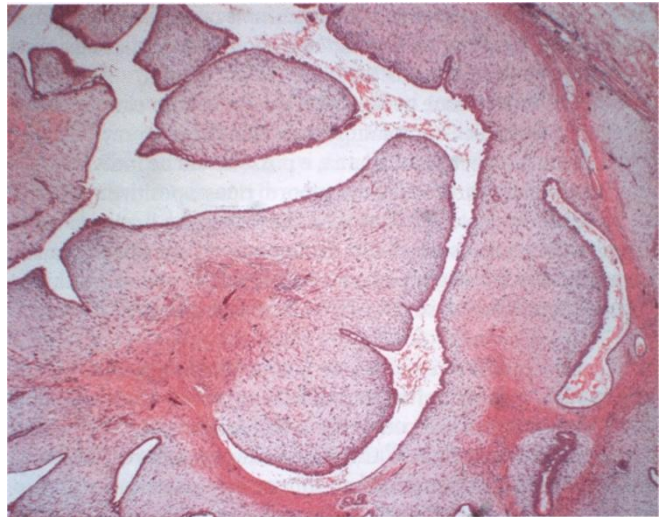
4.5 - TUMORE FILLOIDE BENIGNO

Il nome “filloide” deriva dalla presenza di protrusioni polipoidi di stroma proliferante ricoperte da epitelio che ricordano i profili delle foglie. Originano dallo stroma intralobulare come i fibroadenomi. Possono insorgere a qualsiasi età, ma l’età media di presentazione è 45 anni [59].

Questa lesione, pseudocapsulata, è definita come mista, in quanto formata sia da componente stromale che epiteliale.

Il tumore filloide, infatti, rientra tra le lesioni fibroepiteliali, di queste la maggior parte sono benigne e possono essere diagnosticate come fibroadenomi (lesioni classicamente identificate alla biopsia con B2), ma il tumore filloide si differenzia da questi per via del pleomorfismo nucleare, maggiori mitosi, bordi infiltranti e maggiore crescita stromale che comprime l’epitelio. A volte possono essere presenti delle cisti.

Esistono tre forme di tumore filloide: benigno, borderline e maligno (solo il benigno è una lesione B3; il borderline e il maligno sono B5). La metà sono forme di basso grado, benigne, che somigliano molto ai fibroadenomi ma si differenziano da essi per la maggiore cellularità e le figure mitotiche [60].



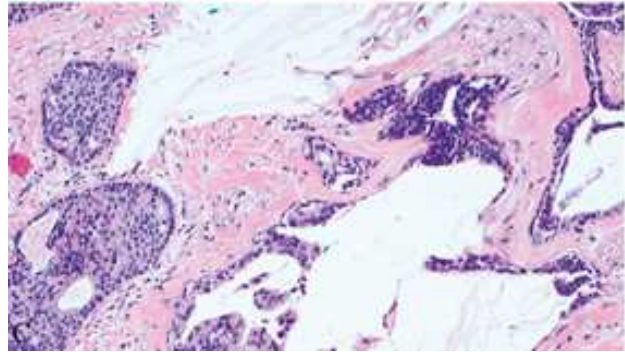
La loro presentazione mammografica è di noduli rotondi, lobulati, ben circoscritti e a margini ben definiti, a volte con un alone radiotrasparente. Le calcificazioni non sono caratteristiche di queste lesioni, le ritroviamo solo in un 10% di esse. È visibile anche all’ecografia come lesione ipoecogena, ben definita ed aree fluide e sepimenti (a volte) all’interno.

La manifestazione principale che ne permette il riscontro è clinica, come masse palpabili, tese e spesso plurinodulari che occupano la mammella in modo variabile, da qualche centimetro alla sua interezza e in genere hanno una crescita veloce, di qualche mese.

4.6 - LESIONI RARE

- **Adenosi microghiandolare:**

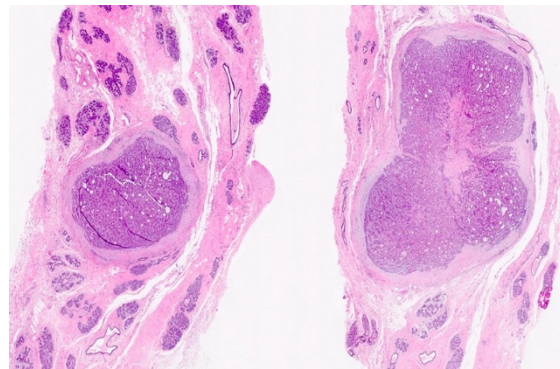
L'adenosi microghiandolare è una lesione proliferativa ghiandolare della mammella composta da piccoli tubuli rotondi, posizionati in modo casuale con un singolo strato



di cellule immerso in uno stroma normale. È priva di uno strato di cellule mioepiteliali e ha immunofenotipo caratteristico: positività per S100 e negatività per il recettore degli estrogeni, progesterone e HER2. Condividendone le alterazioni molecolari, l'adenosi microghiandolare è considerata un precursore non obbligato dei carcinomi mammari tripli negativi [60]. L'adenosi microghiandolare può mimare il carcinoma mammario invasivo sia radiologicamente che clinicamente. Si presenta associato a carcinoma invasivo in oltre il 25% dei casi [61]. Compare con maggior frequenza in età compresa tra i 50 e anni e si presenta come una massa palpabile e microcalcificazioni intraluminali che si formano per via dei lumi aperti e pieni di secrezioni eosinofile della lesione. La diagnosi è esclusivamente biotica. Il trattamento consiste nell'asportazione chirurgica completa, seguita da un adeguato follow up.

- **Adenomioepitelioma (AME):** è

una rara (meno dello 0.5% dei tumori del seno [62]) lesione bifasica caratterizzata da piccoli spazi rivestiti di epitelio con cellule duttali luminali interne e una proliferazione di cellule

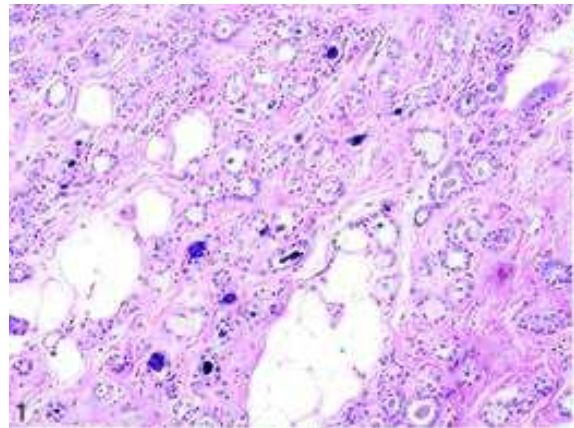


mioepiteliali. La quinta edizione della classificazione dei tumori dell'OMS classifica queste lesioni in due categorie: AME e AME maligne, riconoscendo la presenza sia di lesioni a carattere benigno che maligno. Nella categoria B3 rientrano le AME (benigne o atipiche). L'età media tipica dell'insorgenza è di 55

anni e si presenta come una massa palpabile solitaria, occasionalmente associata a secrezione sierosa dal capezzolo. Di solito insorge nella porzione centrale della mammella. Radiologicamente, alla mammografia si possono osservare le calcificazioni, mentre all'ecografia si mostra come lesione rotonda o lobulata e margini indistinti. L'AME atipico, invece, è un adenomioepitelipoma che possiede alcune, ma non tutte le caratteristiche di malignità: crescita eccessiva di una delle due componenti, atipia citologica ed aumento dell'attività mitotica.

L'escissione chirurgica è curativa, anche se possono comparire delle recidive, circa un 10% [63].

- **Mucocele like lesion:** è un termine descrittivo per parlare di lesioni associate a cisti rotte e mucina extracellulare. Possono essere associati a rivestimento cistico benigno o atipico o a proliferazione maligna. Le MLL sono diagnosticate nello 0.2% delle NCB [64]. L'età media di presentazione è di 54 anni. Si presentano comunemente come calcificazioni indeterminate raggruppate, rotonde o pleomorfe alla mammografia. Possono anche presentarsi come masse palpabili, di solito con dimensioni sotto i 2 cm, rotonde o lobulari, singole o multiple con "aspetto a corona di rosario" [65]. MLL possono essere associate a lesioni duttali proliferative di tipologia variabile, dall'iperplasia duttale alla FEA all'iperplasia duttale atipica a DCIS.



5- STUDIO

5.1 - OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo studio si pone come obiettivo quello di analizzare l'efficacia della VAE (Vacuum-assisted excission) per la gestione delle lesioni B3, analizzare e quantificare le complicanze relative alla procedura, studiare il tasso di upgrade di malignità e capire quanti interventi chirurgici possono essere evitati grazie all'utilizzo di questa tecnica.

5.2 - MATERIALI E METODI

All'interno di un database sono stati raccolti i dati delle pazienti, giunte alla Breast Unit dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, che sono state sottoposte a biopsie per sospette lesioni riscontrate alle metodiche di imaging nel periodo settembre 2022 – aprile 2023.

Nell'arco di questo periodo sono state effettuate 1302 CNB (Needle Core Biopsy) e 320 VABB (Vacuum-assisted breast biopsy). Di queste 99 sono risultate B3 e di queste, nella discussione multidisciplinare, 14 sono risultate candidabili alla VAE.

Le pazienti sono state arruolate nello studio dopo aver valutato l'idoneità all'inserimento rispettando i criteri di seguito elencati.

Criteri inclusione:

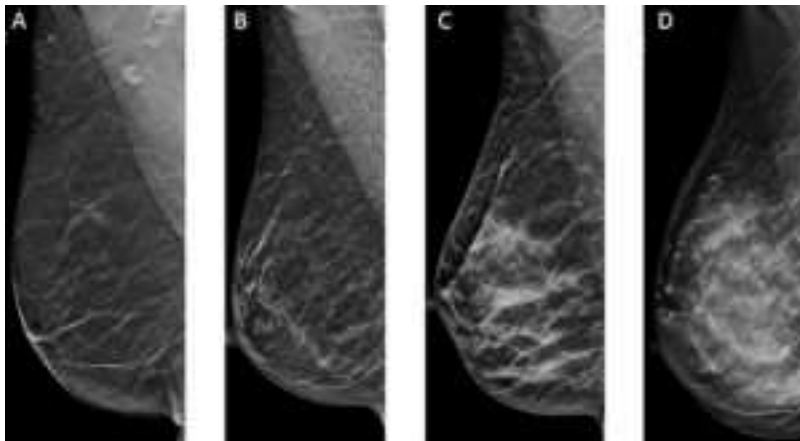
- Età 35-90 anni;
- Pazienti di genere femminile;
- Esito della biopsia di tipo B3.

Criteri di esclusione:

- Dimensioni della lesione >20 mm;
- Presenza di lesione B5 concomitante nella stessa mammella o nella controlaterale;
- Distanza dalla cute / dal NAC (complesso areola-capezzolo) / dal pettorale inferiore a 5 mm;
- Tumore filloide;
- Lesioni B3 indeterminate (es. miofibroblastoma, lesione cellulare fibroepiteliale);
- Preferenza della paziente ad essere sottoposta a biopsia chirurgica.

5.3 - RISULTATI

Le pazienti studiate avevano un'età compresa tra i 41 e gli 83 anni, con un'età media di 61.5 anni, di cui la maggior parte, 11 donne su 14, non aveva una storia di tumore mammario pregressa. La densità mammaria riscontrata (secondo la classificazione BI-RADS che possiamo vedere nella figura sottostante) era differente nelle varie donne, con maggior frequenza di riscontro di categoria B (aree sparse di densità fibrogliandolare, quindi ancora ben esplorabili alla mammografia).



Il sospetto della presenza di una lesione mammaria è nato da indagini di imaging, in particolare mammografia ed ecografia. I principali aspetti radiologici riscontrati sono stati: le microcalcificazioni in cluster, ma anche distorsioni parenchimali, opacità e noduli ipoecogeni. Le lesioni riscontrate avevano una dimensione media di 7.25 mm.

Nel contesto di queste alterazioni le pazienti sono state quindi sottoposte a prelievo bioptico della zona, utilizzando per la NCB con ago semiautomatico COLMA 14 gauge 10 cm per le ecoguidate e ago semiautomatico COLMA 14 gauge 20 cm per le stereotassiche. Invece per la VABB è stato utilizzato il BD Elevation Breast Biopsy System con ago da 14 gauge per le ecoguidate, mentre per le stereotassiche Eviva Stereotactic Guided Breast Biopsy System con ago da 12 gauge.

In seguito alla biopsia diagnostica è stata lasciata in sede un clip TriMark per tutte le VABB e per la maggior parte delle NCB sotto i 7 mm di dimensioni.

I risultati della biopsia sono stati:

Tipo di lesione	%
FEA	29%
ADH	14%
RS con/senza atipia	29%
LN	7%
PL con/senza atipia	14%

A questo punto le pazienti sono state sottoposte alla procedura della VAE utilizzando il BD Elevation Breast Biopsy System con ago da 10 gauge per le procedure ecoguidate e Eviva Stereotactic Guided Breast Biopsy System con ago da 9 gauge per le stereotassiche. La VAE è stata eseguita dopo 10-33 giorni dall'esecuzione della biopsia ed ha avuto una durata media di 30 minuti. La VAE è stata effettuata sia sotto guida ecografica che sotto guida mammografica, basandosi sulla metodica di rilevamento iniziale della lesione, e nel nostro campione, la maggior parte delle pazienti ha effettuato la procedura sotto guida mammografica.

Sono stati effettuati dai 24 ai 27 prelievi per procedura, al fine di ottenere almeno 4 g di tessuto.

Il risultato della VAE ha confermato la presenza e la natura della lesione riscontrata nella biopsia nella maggior parte dei casi, tranne in 2 casi su 14 in cui la biopsia aveva sottostimato la lesione, in particolare si è riscontrata la presenza di atipia alla VAE in una VABB in cui risultava senza atipia e, solo in un caso, alla VAE si è trovato un upgrade della lesione a DCIS G1 che era stata, appunto, sottostimata alla CNB come ADH.

Età	BI-RADS	Storici	Dimensioni	Risultato biopsia iniziale	Aspetto radiologico predominante	Metodo biotico iniziale	Guida VAE	Risultato VAE	Durata VAE	Peso campione (g)	Complicanze	Intervallo biopsia-VAE (giorni)	Tipo Chirurgia	Istologia postchirurgica	Follow-up 6 mesi
66	C	Si	7.9	ADH	Microcalcificazioni in cluster	CNB	MX	DCIS G1	24'	4.7	No	25	Quadrantectomia	DCIS G1	Non disponibile

Dopo la VAE è stata lasciata, nella zona del prelievo del tessuto, una clip, TriMark in modo tale da poter andare ad osservare la zona nel tempo e in caso di upgrade sapere dove andare ad effettuare la rimozione chirurgica nella mammella.

Non sono state evidenziate significative complicanze relative alla VAE. Nel campione analizzato l'unica complicanza presentatasi è stata quella di un ematoma in una paziente di 83 anni, in terapia con rivaroxaban, che però è andato incontro a risoluzione spontanea senza necessità di trattamento.

A questo punto è stato impostato il follow-up per andare ad osservare l'andamento delle lesioni nel tempo. Il follow-up effettuato è stato di tipo mammografico ed è stato attuato a 6 mesi, 12 mesi e a 24 mesi per tutte le pazienti. L'unica eccezione che è stata effettuata è stata quella per la paziente con riscontro di DCIS alla VAE, la quale è stata trattata con successivo intervento chirurgico di quadrantectomia e follow-up apposito per le pazienti post-carcinoma.

Caratteristiche paziente e B3	n	Risultati VAE	
		Benigne (%)	Maligne (%)
Densità – BI-RADS			
A	1	1 (100)	0 (0)
B	8	8 (100)	0 (0)
C	3	2 (66.5)	1 (33.5)
D	2	2 (100)	0 (0)
Metodo di biopsia			
VABB	10	10 (100)	0 (0)
CNB	4	3 (75)	1 (25)
Risultati iniziali biopsia			
B3 Con atipia	10	9 (90)	1 (10)
B3 Senza atipia	4	4 (100)	0 (0)
Tipi istologici di B3			
ADH	2	1 (50)	1 (50)
LN	1	1 (100)	0 (100)
PL	2	2 (100)	0 (100)
RS	4	4 (100)	0 (100)
FEA	5	5 (100)	0 (100)

Metodo guida VAE			
Mammografia	12	11 (91)	1 (9)
Ecografia	2	2 (100)	0 (0)
Aspetti radiologici principali			
Cluster microcalcificazioni	8	7 (85.7)	1 (14.3)
Distorsione parenchimale	2	2 (100)	0 (0)
Distorsione e microcalcificazioni	1	1 (100)	0 (0)
Nodulo iperecogeno	2	2 (100)	0 (0)
Opacità	1	1 (100)	0 (0)
Totale	14	13 (92.9)	1 (7.1)

5.4 - DISCUSSIONE

In passato l'unica alternativa per il trattamento delle lesioni B3 era l'escissione chirurgica ed era essenziale per andare ad escludere la presenza di lesioni maligne associate. Il panorama, oggi, sta cambiando e ci si sta dirigendo verso un trattamento mininvasivo che permetta la rimozione tramite tecnica percutanea. Questa evoluzione è giustificata da un basso rischio di evoluzione di malignità, soprattutto per alcune tipologie di B3 [26] [34] [46].

Nelle Conferenze di Consenso Internazionale sulle lesioni di incerto potenziale maligno della mammella, la VAE è stata indicata come terapia d'elezione nelle lesioni di tipo B3 selezionate [28][34].

La procedura della VAE per la rimozione delle lesioni benigne è codificata e diffusa, con molti studi presenti in letteratura [66] [67], mentre per le lesioni B3 non sono stati ancora pubblicati molti dati.

Nello studio effettuato, la VAE ha dimostrato di essere efficace e di evitare interventi chirurgici nel 97,8% di casi di B3 selezionate che sono risultate benigne e con un upgrade del 7.1%. Questi risultati sono in linea con quelli degli studi di Giannotti et al e Bicchierai et al. [39][48].

In Italia non sono state ancora pubblicate delle linee guida per il management delle lesioni B3, ma esiste un documento pubblicato da GISMA sul consenso che indica come gestirle [27]. Una delle possibili cause che hanno portato a selezionare solo 14 pazienti sulle 99 che presentavano una lesione B3 potrebbe, infatti, essere attribuibile a questa non chiarezza e univocità delle indicazioni alla VAE.

Dallo studio possiamo vedere come le lesioni ADH sono quelle che maggiormente sono a rischio di upgrade, e questo dato trova conferma nella letteratura in cui si identificano sia le ADH che le LN come lesioni con rischio maggiore rispetto alle altre di malignità [48]. La Seconda conferenza di consenso, infatti, consiglia una sorveglianza più frequente per le lesioni LN che viene considerato sia un fattore di rischio che un precursore non obbligato di carcinoma mammario invasivo con tassi di aggiornamento molto variabili (0-60%) in letteratura [34].

La densità della mammella sembrerebbe essere correlata con il rischio di upgrade, in particolare in base alla letteratura, la tipologia di mammella maggiormente correlata è quella di tipo C [48], e questa caratteristica la possiamo riscontrare anche nel nostro piccolo campione. Ma per affermare con certezza questo dato andrebbe ampliato il campione e andrebbe eliminata la variabilità interosservatore a cui la misurazione della densità è soggetta.

Un altro elemento riscontrato nello studio e che trova conferma nella letteratura, è che la lesione soggetta ad upgrade sia insorta in un quadro rappresentato da microcalcificazioni. Infatti, una revisione della letteratura ha indicato che le lesioni con calcificazioni sono più soggette ad evoluzione (rispetto a quelle che si presentano con distorsioni o noduli) e nelle lesioni con atipia [39] [41]. In questo studio, vista la limitatezza del campione, non è stata trovata differenza di upgrade tra le lesioni con e senza atipia.

Le dimensioni delle lesioni studiate in questo caso sono di 7.2 mm, in linea con le informazioni internazionali. Diversi studi hanno dimostrato che l'escissione completa di una lesione aumenta se le dimensioni sono < 2 cm [26][68]. Nel nostro caso la lesione soggetta ad upgrade non aveva dimensioni più elevate rispetto ad altre riscontrate, ma questo dato discosta da altri studi analizzati, come quello di Bicchierai et al. in cui invece le lesioni che avevano subito upgrade erano quelle che avevano dimensioni maggiori, nonostante avessero dimostrato che il dato non fosse statisticamente significativo ($p: 0.0526$) [48].

È stato riscontrato l'upgrade nella lesione sottoposta a CNB, rispetto a quelle sottoposte a VABB, e questo dato trova conferma nella letteratura e giustificazione nel calibro dell'ago. Infatti, la CNB utilizza aghi con calibro da 14 G, mentre la VABB aghi più grandi (8 G), che comporta minor asportazione di tessuto da parte del CNB con conseguente maggior probabilità di sottostimare la lesione, come descritto in letteratura

[69]. Questi dati potrebbero giustificare una ripetizione della biopsia nelle donne sottoposte a CNB con esito di ADH o LN, utilizzando la VABB, in modo da caratterizzare meglio la lesione e le pazienti da inviare poi alla VAE.

La VAE presenta molti vantaggi rispetto alla biopsia chirurgica escissionale relativi alla riduzione dell'invasività, alla riduzione dello stress e in generale della componente psicologica relativa al dover affrontare un intervento chirurgico, oltre che a vantaggi di natura estetica, causando la formazione di cicatrici molto piccole o addirittura assenti. Vari studi hanno anche dimostrato che è economicamente più vantaggiosa come tecnica (dal 20 all'82% di costo in meno rispetto ad una biopsia chirurgica) [26] [70].

La VAE è una procedura sicura e non causa complicanze maggiori, mentre più comuni sono le complicanze minori, soprattutto relative al sito del prelievo, nel nostro caso solo una paziente è andata incontro a complicanza, che si è risolta spontaneamente.

La percentuale di complicanza in questo campione è stata del 7%, in linea con gli altri studi presenti in letteratura, come Bicchierai et al (6%) [48] e Peretta et al (6.4%) [68].

Le limitazioni di questo studio sono sicuramente riconducibili alla presenza di un campione di pazienti troppo piccolo e un numero limitato di lesioni incluse, ma la più grande limitazione fa riferimento alla brevità del periodo di follow up. Molte pazienti infatti hanno ancora il follow up in corso e ad oggi, disponiamo i dati relativi al primo follow up a 6 mesi dalla procedura solo di 3 pazienti (21.43%), che sono risultati negativi nel sito di posizionamento della clip. In ogni caso sono necessari dei periodi di osservazione molto più lunghi, visto il basso tasso di upgrade delle lesioni B3, per poter valutare in maniera accurata la presenza di nuove lesioni o malignità nel sito della VAE.

5.5 - CONCLUSIONI

Questo studio che è stato effettuato, nonostante i limiti, di casistica e di brevità, ci permette di affermare la sicurezza e l'efficacia della VAE come tecnica di escissione percutanea di lesioni B3 selezionate, andando a sostituirsi alla biopsia chirurgica nelle lesioni B3 che lo permettono. I risultati ottenuti, seppur su un piccolo campione, sono in linea con tutti gli altri studi presenti in letteratura.

L'utilizzo di questa tecnica necessita comunque sempre di una riunione multidisciplinare, in modo da analizzare con gli altri specialisti, soprattutto radiologi, le pazienti e le lesioni da poter sottoporre a questo tipo di procedura.

C'è sicuramente bisogno di effettuare studi su popolazioni maggiori e di lunghezza maggiore, per poter osservare l'andamento della lesione nel tempo, ma le caratteristiche di bassa evoluzione delle lesioni B3, l'evoluzione della senologia verso un sempre minor utilizzo della chirurgia e la volontà di ridurre gli overtreatment giustificano questi studi.

6- BIBLIOGRAFIA

- 1- “I numeri del cancro in Italia”, AIOM, 2022.
- 2- David W. Ollila et al., “The Changing Paradigms for Breast Cancer Surgery: Performing Fewer and Less-Invasive Operations”, *Annals of Surgical Oncology* (2018)
- 3- Anastasi, “Trattato di anatomia umana”, vol.1, Edi-Ernes 2007.
- 4- Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Malattie degli organi e degli apparati Vol.2 8ed 2010;
- 5- Ross-Pawlina, “Istologia. Teste e atlante. Con elementi di biologia cellulare e molecolare”, CEA, 2016.
- 6- Ministero della Salute “Screening per il cancro al seno”.
- 7- Screening oncologici, Regione marche.
- 8- “European guidelines on breast cancer screening and diagnosis”,
<https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines/screening-ages-and-frequencies>
- 9- Senonetwork, “PDTA- Tumore della mammella”, 2022.
- 10- “Charta senologica 2004- (approccio diagnostico alla patologia mammaria)”.
- 11- “Chirurgia, basi teoriche e chirurgia generale”, Dionigi, 6° edizione, edra.
- 12- “Linee guida – Neoplasia della mammella”, AIOM, 2016.
- 13- “Breast MRI”, Radiopedia.
- 14- “Linee guida ACR- MRI”
- 15- A.Arian et all, “The Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) Made Easy”, Gennaio 2022
- 16- “Breast imaging-reporting and data system (BI-RADS)”, Agosto 2022, Radiopaedia.
- 17- Logullo AF, Prigenzi KCK, Nimir CCBA, Franco AFV, Campos MSDA. Breast microcalcifications: Past, present and future (Review). *Mol Clin Oncol.* 2022 Apr;16(4):81. Epub 2022 Feb 10.
- 18- Ellis IO et al. “Best practise No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment.” *J Clin Pathol.* 2004; 57:897-902.

- 19- Emad A Rakha et al. “Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia”, 2011, Vol 58, cap 4, pag 626-632
- 20- Bolmgren J et al, “Stereotaxic instrument for needle biopsy of the mamma”, AJR Am J Roentgenol 1977**129**121–125.
- 21- Bick, U., Trimboli, R.M., Athanasiou, A. et al. Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. Insights Imaging 11, 12 (2020).
- 22- Schueller, G., Schueller-Weidekamm, C. & Helbich, TH Precisione della biopsia mammaria con ago a nucleo largo guidata da ultrasuoni. Eur Radiol 18 , 1761–1773 (2008).
- 23- Perrot N, Jalaguier-Coudray A, Frey I, Thomassin-Naggara I, Chopier J (2013) US-guided core needle biopsy: false-negatives. How to reduce them? Eur J Radiol 82:424–426.
- 24- Ying-Hua Yu et al. “Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review”. Breast Cancer Res Treat 120, 469–479 (2010).
- 25- Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI): analysis of published experience. L Liberman. American Journal of Roentgenology 1999 172:5, 1413-1416
- 26- Panzironi, G., Moffa, G., Galati, F. et al. Ultrasound-guided 8-Gauge vacuum-assisted excision for selected B3 breast lesions: a preliminary experience. Radiol med 127, 57–64 (2022).
- 27- GISMA, “Documento di consenso sulle procedure diagnostiche preoperatorie nelle lesioni mammarie”, versione luglio 2016.
- 28- Rageth, C.J., O’Flynn, E.A., Comstock, C. et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Res Treat 159, 203–213 (2016).
- 29- American Journal of Roentgenology. 2020;214: 306-315. 10.2214/AJR.19.22082
- 30- Wang W.J., Wang Q., Cai Q.P., Zhang J.Q. Ultrasonographically guided vacuum-assisted excision for multiple breast masses: non-randomized comparison with conventional open excision. *J. Surg. Oncol.* 2009; 100: 675–680.

- 31- Kim G.R., Kim E.K., Yoon J.H., Kim M.J., Moon H.J. Recurrence Rates of Benign Phyllodes Tumors After Surgical Excision and Ultrasonography-Guided Vacuum-Assisted Excision. *Ultrasound Q.* 2016; 32:151–156.
- 32- Ouyang Q., Li S., Tan C., Zeng Y., Zhu L., Song E., Chen K., Su F. Benign Phyllodes Tumor of the Breast Diagnosed After Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy: Surgical Excision or Wait-and-Watch? *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23:1129–1134.
- 33- Patologia N-oDSotNCGfBS. Linee guida per le procedure diagnostiche non chirurgiche e la segnalazione nello screening del cancro al seno. Pubblicazione NHSBSP n. 50. (2001)
- 34- Ragoth, C.J., O'Flynn, E.A.M., Pinker, K. et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 174, 279–296 (2019).
- 35- Ding B, Chen D, Li X, Zhang H, Zhao Y. Meta analysis of efficacy and safety between Mammotome vacuum-assisted breast biopsy and open excision for benign breast tumor. *Gland Surg.* 2013 May;2(2):69-79.
- 36- Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe: Guidelines on Percutaneous Needle Biopsy (PNB). Veltri A, Bargellini I, Giorgi L, Almeida PAMS, Akhan 18.
- 37- Somerville P, Seifert PJ, Destounis SV, Murphy PF, Young W. Anticoagulation and bleeding risk after core needle biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:1194-7.
- 38- Strachan C, Horgan K, Millican-Slater RA, Shaaban AM, Sharma N. Outcome of a new patient pathway for managing B3 breast lesions by vacuum-assisted biopsy: time to change current UK practice? *J Clin Pathol.* 2016 Mar;69(3):248-54.
- 39- Giannotti, E., James, J.J., Chen, Y. et al. Effectiveness of percutaneous vacuum-assisted excision (VAE) of breast lesions of uncertain malignant potential (B3 lesions) as an alternative to open surgical biopsy. *Eur Radiol* 31, 9540–9547 (2021).
- 40- Rakha EA, Lee AHS, Jenkins JA, Murphy AE, Hamilton LJ, Ellis IO (2011) Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions

- of uncertain malignant potential (B3) abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Cancer* 129:1417–1424.
- 41- Mayer S, Kayser G, Rucker G et al (2017) Absence of epithelial atypia in B3-lesions of the breast is associated with decreased risk of malignancy. *Breast* 31:144–149.
- 42- He, P., Lei, YT., Zhao, HM. et al. High-Risk Breast Lesions Diagnosed by Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Excision. *World J Surg* 47, 1247–1252 (2023).
- 43- Lewin AA, Mercado CL (2020) Atypical ductal hyperplasia and lobular neoplasia: update and easing of guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 214:265–275
- 44- Ferre R, Omeroglu A, Mesurole B (2017) Sonographic appearance of lesions diagnosed as lobular neoplasia at sonographically guided biopsies. *AJR Am J Roentgenol* 208:669–675.
- 45- Mooney KL, Bassett LW, Apple SK (2016) Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single-institution experience and literature review. *Mod Pathol* 29:471–1484
- 46- Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, Pain S, Wilkinson L, Sharma N (2018) NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clin Radiol* 73(8):682–692.
- 47- NHS Breast Screening Programme. Clinical guidance for breast cancer screening assessment. NHSBSP publication no. 49. 4th edn 2016.
- 48- Bicchierai, G., Pugliese, F., Amato, F. et al. Percutaneous vacuum-assisted excision (VAE) of breast lesions of uncertain malignant potential (B3 lesions): a preliminary single-centre Italian experience. *Radiol med* (2023).
- 49- Bianchi S, Caini S, Renne G et al: Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): a large multi-institutional study in Italy. *Breast*. 2011 20(3):264-70
- 50- Chuba PJ, Hamre MR, Yap J et al, Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20; 23(24):5534-41.

- 51- H.N.Purushothaman, K. Lekanidi, S.Shousha, R. Wilson (2016) Lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3): what do we know? *Clinical Radiology* 71; 134-140.
- 52- Tavassoli FA and Devilee M (Eds; 2003). *World Health Organization: Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press.
- 53- Sokolova, Anna et al. Lobular carcinoma in situ: diagnostic criteria and molecular correlates. *Modern Pathology*, Volume 34, 8 – 14.
- 54- Organizzazione mondiale della sanità (OMS) Classificazione dei tumori della mammella 5a ed.
- 55- Calle C, Kuba MG, Brogi E. Non-invasive lobular neoplasia of the breast: Morphologic features, clinical presentation, and management dilemmas. *Breast J.* 2020 Jun;26(6):1148-1155.
- 56- Senonetwork, Raccomandazioni di buona pratica clinica lesioni B3. Ottobre 2020.
- 57- Trombadori CML, D'Angelo A, Ferrara F, Santoro A, Belli P, Manfredi R. Radial Scar: a management dilemma. *Radiol Med.* 2021 Jun;126(6):774-785.
- 58- Collegio Italiano dei Senologi – Indicazioni per la miglior pratica clinica Patologia mammaria benigna (2019).
- 59- Rayzah M. Phyllodes Tumors of the Breast: A Literature Review. *Cureus.* 2020 Sep 7;12(9):e10288.
- 60- Oleksandr Kravtsov, Julie M. Jorns; Microglandular Adenosis and Associated Invasive Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1 gennaio 2020; 144 (1): 42–46.
- 61- Zhong F, Bi R, Yu B, et al. Carcinoma arising in microglandular adenosis of the breast: triple negative phenotype with variable morphology. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(9): 6149-6156.
- 62- Rakha, E, Tan, P H, Ellis, I & Quinn, C (2021) *Histopathology* 79, 465– 479. Adenomyoepithelioma of the breast: a proposal for classification.
- 63- Tavassoli FA. Myoepithelial lesions of the breast. Myoepitheliosis, adenomyoepithelioma, and myoepithelial carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15; 554– 568.

- 64- Sutton B, Davion S, Feldman M, et al. Mucocele-like lesions diagnosed on breast core biopsy: assessment of upgrade rate and need for surgical excision. *Am J Surg Pathol*. 2012; 138 (6): 783-788.
- 65- Upasana Joneja, Juan Palazzo; The Spectrum of Mucinous Lesions of the Breast. *Arch Pathol Lab Med* 1 January 2023; 147 (1): 19–29.
- 66- Yoo HS, Kang WS, Pyo JS, Yoon J (2021) Efficacy and safety of vacuum-assisted excision for benign breast mass lesion: a meta-analysis. *Medicina (Kaunas)* 57(11):1260.
- 67- Buğdaycı O, Kaya H, Arıbal E (2017) Ultrasound guided therapeutic excisional vacuum assisted biopsy in breast fibroadenomas. *J Breast Health* 13(2):74–76.
- 68- Perretta T, Lamacchia F, Ferrari D et al (2020) Evaluation of ultrasound-guided 8-gauge vacuum-assisted excision system for the removal of US-detectable breast lesions. *Anticancer Res* 40(3):1719–1729.
- 69- O’Flynn EA, Wilson AR, Michell MJ (2010) Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. *Clin Radiol* 65(4):259–270.
- 70- Van de Voort EM, Struik GM, van Streun SP, Verhoef C, Uyl de Groot CA, Klem TM (2022) Hospital costs and cosmetic outcome of benign and high-risk breast lesions managed by vacuum-assisted excision versus surgical excision. *Br J Radiol* 95(1136):20220117.