



RACCOMANDAZIONI SENONETWORK DI BUONA PRATICA CLINICA LESIONI B3

Gruppo di Lavoro Linee Guida Senonetwork

Cynthia Aristei (AIRO)

Isabella Castellano (SIAPEC-IAP)

Luigi Cataliotti (Senonetwork)

Alfio Di Grazia (AIRO)

Lucio Fortunato (Senonetwork)

Elita Giardina (SIAPEC)

Livia Giordano (GISMa)

Stefania Gori (AIOM)

Alberto Luini (F.O.N.Ca.M)

Lorenza Marotti (Senonetwork)

Sandra Orrù (SIAPEC)

Pietro Panizza (S.I.R.M.)

Giovanni Pappagallo (AIOM)

Gianni Saguatti (GISMa)

Donatella Santini (SIAPEC)

Francesco Sardanelli (S.I.R.M.)

Mario Taffurelli (GISMa)

Daniela Terribile (A.N.I.S.C.)

Corrado Tinterri (Senonetwork)

Cristiana Vidali (AIRO)

Chiara Zuiani (S.I.R.M.)

LESIONI B3

DIAGNOSI PRE-OPERATORIA	B3	PARAMETRI DA ANALIZZARE IN SEDE MULTIDISCIPLINARE	BIOPSIA ESCISSORIALE	FARMACO PREVENZIONE	FOLLOW UP
<p>Iperplasia lobulare atipica</p> <p>Neoplasia lobulare classica</p> <p>Atipia epiteliale piatta</p> <p>Proliferazione intraduttale atipica</p> <p>Papilloma tipico/atipico</p> <p>Lesione sclero-elastica/radial scar</p> <p>Tumore filloide benigno</p> <p>Rare: adenosi microghiandolare, adenomioepitelioma, mucocele like lesion</p>	<p>LIN1</p> <p>LIN2</p> <p>DIN1a</p> <p>DIN1b</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Tipo di biopsia (VAB/Core-biopsy) ❖ Lesione completamente escissa (SI/NO) ❖ Coerenza tra quadro radiologico ed istologico (SI/NO) ❖ Storia clinica della paziente 	<p>NO</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Biopsia mediante VAB ❖ Lesione completamente escissa ❖ Concordanza radio/istologica ❖ Storia clinica della paziente negativa 	<p>SI</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Storia clinica negativa ❖ No rischio tromboembolico ❖ No tumore endometrio <p>TAM 20mg/die in prem. x 5 a</p> <p>RAL 60 mg/die in postm. x 5 a</p> <p>Rischio >30%</p> <p>Tyrer Cuzick oppure < 8% e 10 anni decade 40-50.</p> <p>Exemestane 25 mg/die x 5 a postm. Rischio > 1,66% Gail</p> <p>Anastrozolo 1mg/die X 5 a postm. Rischio >30% Tyrer Cuzick</p>	<p>MAMMO ± ECO</p> <p>Ogni 12 mesi X 10 anni</p>

TERMINOLOGIA

La terminologia DIN (Ductal Intraepithelial Neoplasia) e LIN (Lobular Intraepithelial Neoplasia), proposta da Tavassoli nel 2003 (1), non è più stata riconosciuta, né nell'edizione WHO 2012, né nell'ultima del 2019 (2). Questo può essere dovuto sia alla mancata introduzione di nuovi criteri diagnostici (utili soprattutto nella distinzione fra ADH e carcinoma duttale in situ di basso grado), sia alla mancata riduzione della variabilità interosservatore. Alcuni centri, tuttavia, continuano a prediligere nella pratica quotidiana la terminologia DIN-LIN, in quanto consente di eliminare il termine "carcinoma", che soprattutto nelle neoplasie lobulari ingenera ansie talvolta eccessive nelle pazienti e crea confusione nel management clinico (3).

Le lesioni a cellule colonnari con atipia epiteliale piatta (DIN1a), anche dette FEA (flat epithelial atipia), hanno un significato biologico non ancora del tutto chiaro. La proliferazione intraduttale atipica (DIN1b) è un indicatore/precursore non obbligato di carcinoma duttale in situ ed infiltrante omo e contro-laterale, in genere di basso grado istologico (carcinoma duttale in situ cribriforme, carcinoma infiltrante tubulare e lobulare), come dimostrato da numerosi studi molecolari (4, 5, 6). Data la spiccata similitudine morfologica con il DCIS di basso grado, da cui la proliferazione intraduttale atipica si differenzia prevalentemente per una questione dimensionale, molti patologi utilizzano nella diagnostica pre-operatoria la terminologia di "proliferazione intraduttale con atipia", utilizzando la definizione di "iperplasia duttale atipica" solo sul pezzo operatorio definitivo (dove il criterio dimensionale è determinabile con maggior precisione). Tale comportamento trova riscontro anche nelle linee guida inglesi (7)

LESIONI B3

L'iperplasia lobulare atipica (LIN 1) e la neoplasia lobulare in situ classica (LIN 2) rappresentano la stessa entità morfologica: la differenza è quantitativa, ovvero quante unità acinari sono coinvolte: meno del 50% nella prima, più del 50% nella seconda (8-9).

Data la loro complessità biologica ed il loro difficile inquadramento diagnostico differenziale con lesioni più aggressive, queste entità morfologiche vengono classificate B3 su core biopsy, ovvero lesioni ad incerto potenziale evolutivo. Nella medesima categoria diagnostica vengono anche inseriti il papilloma tipico/atipico, la lesione sclero-elastotica (per la loro frequente associazione con forme neoplastiche in situ ed invasive), il tumore filloide benigno (che ha un potenziale evolutivo verso forme sarcomatose) e lesioni rare quali l'adenosi microghiandolare, la lesione mucocele like e l'adenomioepitelioma.

RISCHIO DI SVILUPPARE UN CARCINOMA INFILTRANTE

Il VPP nelle lesioni B3 si attesta intorno al 20% (10). Il rischio di sviluppare una forma invasiva successivamente alla diagnosi di B3 aumenta nel tempo (10aa 3,8% e 3,7%; 15aa 8,9% e 8,6%; 25aa 30,5% e 26,2% omo e controlaterale rispettivamente) (11).

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.

La neoplasia lobulare in situ classica (LIN 2) multifocale/estesa coinvolgente più di 4 unità duttulo-terminali su core-biopsy è associata con aumentato rischio di carcinoma invasivo.

L'atipia epiteliale piatta-FEA (DIN1a) sembra avere un ruolo come precursore di tumori a basso grado nucleare (carcinoma tubulare). La certezza e la velocità di progressione di queste lesioni verso la malignità non è ben nota. RR 2,32. VPP 12,7% (10).

Per la proliferazione intraduttale atipica DIN1b si rileva un RR 3-5 dopo 3 - 5aa 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% (10).

B3 E RISCHIO DI UPGRADE

Dopo la diagnosi di Iperplasia lobulare atipica (LIN 1) e neoplasia lobulare in situ classica (LIN 2) su core-biopsy (CB) o su biopsia vacuum-assisted (VAB), il tasso medio di sottostima non è noto per quanto riguarda l'iperplasia lobulare atipica (LIN1), mentre è di circa il 15-25% per la neoplasia lobulare in situ classica (LIN2). Recenti studi che valutano su core biopsy la presenza della sola LIN, escludendo lesioni associate e soprattutto considerando attentamente la concordanza radiologica-istologica e la concordanza clinico-radiologica, hanno riscontrato solo un 2- 3% di sottostima sia per LIN1 che per LIN2 (12-13).

Il rischio di carcinoma infiltrante dopo diagnosi su CB di proliferazione intraduttale o intralobulare atipica dipende dal numero di focolai (1: RR = 2,33; 2: RR = 5,26; 3: RR = 7,97), dalla presenza di microcalcificazioni (presenti RR = 3,21; non presenti RR = 4,21), dall'istotipo (duttale RR = 3,83; lobulare RR = 3,67; entrambi RR = 7,10) e dalla età della paziente (< 45 RR = 6,76; 45 - 55 RR = 5,10; > 55 RR = 2,67) (14).

Sono fattori predittivi istologici di sottostima il numero di unità duttulo-lobulari terminali coinvolte (TDLU;> 2) (P = 0,0306); la necrosi (descritta solo in casi eccezionali in queste lesioni) (P = 0,0006).

BIOPSIA ESCISSORIALE SI/NO

La diagnosi di neoplasia lobulare (LIN1, LIN2), iperplasia epiteliale piatta (DIN1a) e proliferazione intraduttale atipica (DIN1b) può corrispondere radiologicamente a distorsioni parenchimali, radio-opacità non presenti in precedenti mammografie, micro calcificazioni, in genere di basso sospetto radiologico (BIRADS 3 / 4a) (21-67%) (15). Non essendovi un pattern radiologico caratteristico non è semplice definire se il prelievo bioptico abbia completamente asportato la lesione o se possano esserci delle alterazioni neoplastiche o pre-neoplastiche di accompagnamento nel parenchima circostante, per cui ci si deve basare sul valore predittivo positivo (VPP) di tali lesioni.

LESIONI B3

Sebbene la maggior parte dei chirurghi raccomandi l'escissione chirurgica sempre, molti studi non giustificano questa posizione. Molto recentemente è stata infatti pubblicata una Consensus Europea (16) che limita l'utilizzo della chirurgia a lesioni B3 selezionate in modo adeguato durante la discussione multidisciplinare. La necessità di procedere ad escissione chirurgica si dovrebbe infatti 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 VAB, nei casi in cui le microcalcificazioni risultino completamente asportate alla mammografia post-biopsia (17-18).

Occorre comunque sottolineare che microcalcificazioni con caratteristiche radiologiche sospette o francamente maligne e diagnosi istologica di B3 su core biopsy hanno il più alto VPP (50%) (19). Anche nel caso di rimozione completa delle microcalcificazioni alla CB vi è un rischio del 5% di sottovalutazione di malignità (20). Un discorso a parte merita il carcinoma lobulare in situ pleomorfo (LIN3), dove le microcalcificazioni o meglio la comedo-necrosi è più rappresentata e l'indicazione all'intervento è mandatoria (21).

Pertanto la diagnosi B3 pre-operatoria impone sempre la discussione multidisciplinare.

In genere, in linea con quanto ribadito nella Consensus Europea (17) e nelle Linee Guida Inglesi (7), lesioni molto piccole (≤ 2 TDLU) e completamente rimosse con metodiche VAB (previo adeguato controllo radiologico post biptico) non trovano indicazione alla chirurgia, se vi è una completa concordanza tra dati radiologici e anatomo-patologici e laddove non sussistano problemi clinici-anamnestici della paziente.

Fanno eccezione e pertanto dovrebbero essere sempre sottoposte a chirurgia:

- 1) lesioni B3 date da proliferazione intraduttale atipica (DIN1B) *
- 2) tumori filloidi benigni
- 3) papilloma atipico
- 4) lesioni rare: adenosi microghiandolare, mucoccele like lesions e adenomioepitelioma.

In questo caso è necessario che il radiologo, che esegue la biopsia, lasciasse una clip amagnetica soprattutto quando la lesione risulta completamente escissa o poco visibile. È inoltre opportuno, in fase preoperatoria, che vengano eseguiti i radiogrammi ortogonali della mammella, onde valutare eventuali micro calcificazioni residue ed il corretto posizionamento della clip o eventuali sue dislocazioni che dovranno essere opportunamente evidenziate e discusse in fase preoperatoria.

E' inoltre da ribadire che, dopo diagnosi di B3 su materiale ottenuto mediante ago 14 G o 11 G, l'introduzione di una VAB di seconda linea (con ago 8-7 gauge) di tipo "escissionale" consente di giungere ad una definizione diagnostica di B2 o B5 in una buona percentuale di casi, riducendo quindi il numero di B3 da portare ad intervento chirurgico (22,23).

Potrà essere utile anche l'integrazione diagnostica mediante esame di Risonanza Magnetica della mammella con mdc, in particolare in caso di negatività dell'esame, per l'elevato Valore Predittivo Negativo di tale presidio diagnostico.

In presenza di margini positivi per DIN1a, DIN1b, LIN1, LIN2, su biopsia escissionale non è indicata una ri-escissione. Non vi sono in letteratura particolari menzioni riguardo ad indicazioni ad una mastectomia nipple-sparing (NSM) in LIN estesi, visto che non vengono comunque richiesti margini di sicurezza su lesioni più limitate (24). La giovane età associata a LIN può rappresentare un fattore di rischio di sviluppo, nel corso di lunghi follow up, di ulteriori neoplasie, soprattutto neoplasie invasive ma non vi sono indicazioni specifiche anche se il dato non è da tutti condiviso (25).

La presenza di LIN associato o meno a familiarità di qualunque tipo rappresenta un criterio per considerare strategie di riduzione del rischio che vanno dalla chemio-prevenzione alla "risk reducing surgery" verosimilmente NSM con ricostruzione (26).

Alcuni autori consigliano la proposta di "risk reducing surgery" in presenza di LIN in giovane età associata a storia familiare di tumore del seno/ovaio, ovvero in presenza di alta probabilità di BrCa test positivo o seno estremamente denso (27,28).

* Le linee guida Inglesi (7) propongono tuttavia che se il focolaio di proliferazione intraduttale atipica è piccolo e viene rimosso mediante VAB con ampio campionamento (pari a 4 grammi di tessuto mammario) l'intervento chirurgico può essere omesso.

FARMACO PREVENZIONE SI/NO

Il ruolo della chemio-prevenzione è stato valutato in una meta-analisi (30) per dati individuali che ha analizzato i risultati provenienti da nove studi di fase III, placebo controllati, su un totale di 83.399 donne a elevato rischio di carcinoma mammario (definite diversamente in base ai vari trials), trattate con SERMs (tamoxifene, raloxifene, arzoxifene e lasofoxifene). A un follow-up mediano di 65 mesi, l'utilizzo dei SERMs ha determinato una riduzione del 38% (hazard ratio [HR]=0,62; 95% CI 0,56-0,69) nell'incidenza di tutti i carcinomi mammari (compreso il carcinoma duttale in situ) ($p<0,0001$), con una stima di incidenza cumulativa a 10 anni del 6,3% nel gruppo di controllo vs il 4,2% nel gruppo SERMs. La riduzione è stata maggiore nei 5 anni di trattamento ma si è mantenuta anche nei successivi 5 anni di follow-up (42%, HR=0,58; 95% CI 0,51-0,66; $p<0,0001$ vs 25%, HR=0,75; 95% CI 0,61-0,93; $p=0,007$). Globalmente, l'incidenza di tumori mammari invasivi ER-positivi è stata ridotta dal 4% al 2,1% ($p<0,0001$) non solo nel corso del trattamento ma anche dopo almeno 5 anni dal completamento della terapia ($p<0,0001$), sebbene l'effetto di tali farmaci tra il 5° e 10° anno di follow-up riguardi prevalentemente i trials con tamoxifene e raloxifene. Il numero di donne da trattare (the number needed to treat, NNT) per prevenire una diagnosi di carcinoma mammario (invasivo e in situ) nei primi 10 anni di follow-up è risultato essere di 42; quando ristretto ai tumori invasivi ER-positivi, l'NNT è stato di 53. Tale vantaggio è stato ottenuto al costo di un aumento statisticamente significativo degli eventi trombo-embolici (odds ratio 1,73; 95% CI 1,47-2,05; $p<0,0001$), accanto a una riduzione significativa del 34% delle fratture vertebrali (odds ratio 0,66; 95% CI 0,59-0,73) e del 7% delle fratture non vertebrali (odds ratio 0,93; 95% CI 0,87-0,99). Come per altri interventi di farmaco-prevenzione, deve essere pertanto fatto un attento bilancio dei rischi e dei benefici attesi dal trattamento, per identificare le donne che potrebbero trarre maggior vantaggio dall'utilizzo di queste terapie. E' inoltre necessario un follow-up più lungo per stabilire la corretta durata di prevenzione di questi farmaci e per definire un eventuale effetto "carry-over" per gli altri SERMs, quali lasofoxifene e arzoxifene. In Italia i SERMs in commercio sono tamoxifene e raloxifene: entrambi possono essere utilizzati nella farmaco-prevenzione del carcinoma mammario.

Quali farmaci

Il ruolo di tamoxifene e raloxifene in farmaco-prevenzione è stato valutato in due trials. Nello studio NSAB P-1 (31), tamoxifene (20 mg/die per 5 anni), confrontato vs placebo in 13.388 donne con aumentato rischio di tumore al seno (età ≥ 60 anni, età compresa tra i 35 e i 59 anni con rischio di insorgenza di carcinoma mammario a 5 anni stimato di almeno 1,66% secondo il modello di Gail (32) o storia di carcinoma lobulare in situ e/o iperplasia duttale/lobulare atipica), è risultato associato a una riduzione relativa del rischio di tumore mammario invasivo del 49% ($p<0,00001$), con un'incidenza cumulativa dopo 69 mesi di follow-up di 22 casi per 1000 vs 43,4 casi per 1000 nel gruppo placebo. L'assunzione di tamoxifene ha comportato inoltre una riduzione del rischio di tumore non invasivo del 50% ($p<0,002$), sia del carcinoma duttale in situ (DCIS) che del lobulare in situ (LCIS). Nello studio prospettico randomizzato STAR (33), l'utilizzo di raloxifene (60 mg/die per 5 anni) è stato confrontato con tamoxifene in 19.747 donne in post-menopausa con rischio di insorgenza di carcinoma mammario stimato $>1,66\%$ secondo il modello di Gail o con storia di LCIS e/o iperplasia duttale/lobulare atipica. Entrambi i farmaci sono risultati ugualmente efficaci nel ridurre il rischio di carcinoma mammario invasivo, con un'incidenza cumulativa a 72 mesi di 25 casi per 1000 nel gruppo tamoxifene e di 24 casi per 1000 nel gruppo raloxifene ($p=0,83$).

Sulla scorta di tali evidenze, il NICE in Gran Bretagna (<http://publications.nice.org.uk/familial-breast-cancer-breast-cancer-in-the-family-ifp164>) raccomanda di offrire il trattamento preventivo con tamoxifene in pre-menopausa e con raloxifene in post-menopausa per 5 anni alle donne con elevato rischio di tumore mammario definito secondo il modello di Tyrer-Cuzick (34) ($>30\%$ lifetime oppure $>8\%$ a 10 anni nella decade 40-50), in assenza di anamnesi positiva o aumentato rischio di eventi trombo-embolici o tumore all'endometrio; e di considerare tale trattamento nelle donne con rischio moderato (tra 17% e 30% nell'arco della vita).

Nel resto dell'Europa e in Italia, tamoxifene e raloxifene non sono autorizzati per la farmaco-prevenzione del carcinoma mammario (Linee guida AIOM 2016). (35)

LESIONI B3

Più recentemente, due trials di fase III, placebo controllati, hanno cercato di definire il ruolo degli inibitori dell'aromatasi in chemio-prevenzione in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di carcinoma mammario. Nello studio NCIC CTG MAP.3 (36), exemestane (25 mg/die per 5 anni) in 4.560 donne in post-menopausa e aumentato rischio di carcinoma mammario (età ≥ 60 anni, rischio a 5 anni calcolato secondo il modello di Gail $>1,66\%$, pregressa diagnosi di iperplasia duttale/lobulare atipica e/o LCIS e storia di DCIS trattato con mastectomia) ha evidenziato, dopo un follow-up mediano di 35 mesi, una riduzione relativa pari al 65% (0,19% vs 0,55%; HR=0,35; 95% CI 0,18-0,7; $p=0,002$) del rischio annuale di insorgenza di carcinoma invasivo rispetto a placebo. L'incidenza cumulativa annuale di carcinoma invasivo e non invasivo è stata dello 0,35% nel gruppo trattato con exemestane e dello 0,77% in quello con placebo (HR=0,47; 95% CI 0,27-0,79; $p=0,004$). Nello studio IBIS-II (37), in 3.864 donne in post-menopausa ad aumentato rischio secondo il modello di Tyrer-Cuzick, dopo un follow-up mediano di 5 anni, anastrozolo (1 mg/die per 5 anni) ha ridotto l'incidenza di cancro mammario rispetto a placebo (2% versus 4%; HR=0,47; 95% CI 0,32-0,68; $p<0,0001$). L'incidenza cumulativa di carcinoma mammario (invasivo e non invasivo), dopo 7 anni, è risultata del 5,6% nel gruppo con placebo vs 2,8% nel gruppo anastrozolo.

In Italia, l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi in donne in post-menopausa non è tutt'oggi autorizzato per la farmaco-prevenzione del carcinoma mammario.

Nota: Il modello di Tyrer-Cuzick (34) è un modello di predizione del rischio che valuta la combinazione di storia familiare, esposizione endogena agli estrogeni e patologia mammaria benigna (iperplasia atipica) al fine di predire il rischio di carcinoma mammario a 10 anni. In vari processi di validazione tale modello è quello che ha conseguito le migliori stime di predizione (38).

Il modello di Gail (32) è un modello di predizione del rischio fondato sull'età al menarca, il numero di precedenti biopsie mammarie, l'età al primo parto e il numero di parenti di primo grado con neoplasia mammaria. Nel modello di Gail il calcolo del rischio complessivo deriva dalla considerazione dei rischi competitivi e relativi intervalli, generando un tasso di rischio incrementale (Hazard rate) rispetto al rischio basale. Il limite maggiore del modello di Gail è rappresentato dalla sola inclusione dei parenti di primo grado.

QUALE FOLLOW-UP

Il follow-up di donne affette da tali patologie (B3 e in situ), da considerarsi nella maggior parte delle situazioni "donne a rischio intermedio" (ovviamente qs va costantemente verificato con riesame dell'anamnesi familiare e personale), dovrebbe entrare nell'ambito dei programmi di screening, essendo peraltro gestito in maniera "dedicata" con la possibilità, se del caso, di effettuare tutte le indagini di "completamento" contestualmente (o comunque tempestivamente) alla mammografia.

La durata del follow-up, per altro da correlarsi all'età della donna, dovrebbe essere almeno di 10 anni (39).

Non ci sono evidenze attualmente sulla periodicità ma, è consuetudine fra gli esperti, considerata la sostanziale condizione di rischio intermedio, l'indicazione al controllo strumentale annuale per 10 anni.

BIBLIOGRAFIA:

1. Tavassoli, F.A., Devilee, P. IARC WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs, 2003
2. Hoon Tan P, Ellis I, Allison K et Al. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020 Feb 13. doi:10.1111/his.14091
3. Pravettoni G, Yoder WR, Riva S, et al. Eliminating "ductal carcinoma in situ" and "lobular carcinoma in situ" (DCIS and LCIS) terminology in clinical breast practice the cognitive psychology point of view. *Breast*. 2016 Feb; 25:82-5. doi: 10.1016/j.breast.2015.10.011. Epub 2015 Nov 21.
4. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer *J Pathol* 2005; 205:248–254,
5. Bombonati A, Sgroi DC. , The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 2011;223:307-17,
6. Sgroi DC. Preinvasive breast cancer. *Annu Rev Pathol* 2010;5:193-221
7. NHS Breast Screening Programme Clinical guidance for breast cancer screening assessment NHSBSP publication number 49-Fourth edition November 2016).
8. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer*. 1985 Jun 1; 55(11):2698-708.
9. Brem RF, Lechner MC, Jackman et al, Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinoma at surgical excision. *Am J Roentgenol*. 2008 Mar; 190(3):637-41
10. 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
11. 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.
12. Opong BA, King TA Recommendations for women with lobular carcinoma in situ (LCIS). *Oncology* 2011; 25: 1051-1056
13. Subhawong AP, Subhawong TK, Khouri N, et al Incidental minimal atypical lobular hyperplasia on core needle biopsy: correlation with findings on follow-up excision. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 822-828
14. Degenim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 1;25 (19) 2671-2677
15. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer* 2006; 106: 2104-12
16. Rageth CJ, O'Flynn EA, Pinker K, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat*. 2019 ;174:279-296
17. Lee TY, Macintosh RF, Rayson D, Barnes PJ. Flat epithelial atypia on breast needle core biopsy: a retrospective study with clinical-pathological correlation. *Breast J*. 2010; 16(4):377-83
18. Salazar J P, Miranda I, DeTorres J et al. Percutaneous ultrasound-guided vacuum-assisted excision of ne benign lesions: A learning curve to assess outcome *Br J Radiol* 2019; 91: 20180626
19. Rakha EA, Lee AHS, Jenkins JA, et al. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Cancer* 2011; 129(6):1417-24.
20. Penco S, Rizzo S, Bozzini AC, et al Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4,086 procedures. *AJ R Am J Roentgenol*. 2010 Nov; 195(5):1255-60.

LESIONI B3

21. Calhoun BC, Collins LC. Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. *Histopathology* 2016; 68: 138-151
22. Strachan C, Horgan K, Millican-Slater RA, et al Outcome of a new patient pathway for managing B3 breast lesions by vacuum-assisted biopsy: time to change current UK practice? *J Clin Path* 2016; 69 (3): 248-54
23. Clinical Guidelines for Breast Cancer Screening Assessment Third edition NHSBSP Publication No 49 June 2010 NHS Cancer Screening Programmes Fulwood House Old Fulwood Road Sheffield S10 3TH.
24. Portschy PR, Marmor S, Nzara R, et al Trends in incidence and management of lobular carcinoma in situ: a population-based analysis. *Ann Surg Onc* 2013; 20: 3240-3246
25. King TA, Pilewskie M, Muhsen S et al. Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20; 33(33):3945-52.
26. NCCN 2. 2016 Breast Cancer Risk Reduction <https://www.nccn.org/professionals>
27. Hall MJ, Reid JE, Wenstrup RJ. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women with breast carcinoma In Situ and referred for genetic testing. *Cancer Prev Res* 2010 3(12):1579-1585
28. Harris RJ et al *Diseases of the breast* 5 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Tealth, 2014
29. Isakoff S, Mayer E, He L et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Published Ahead of Print on April 6, 2015 as 10.1200/JCO.2014.57.6660
30. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013 May 25; 381(9880):1827-34.
31. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifene for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90(18): 1371-1388.
32. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81(24):1879-86, 1989
33. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al. Effects of tamoxifene versus raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006; 295; 32: 2727-2741.
34. Tyrer JP, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004; 15; 23(7): 1111-1130.
35. Linee guida AIOM 2016
36. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal woman. *NEJM* 2011; 364: 2381-2391.
37. Cuzick J, Sestak I, Dowsett M et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1041-1048.
38. Amir E, Evans DG, Shenton A et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet* 2003; 40:807–814.
39. Bucchi L, Belli P, Benelli E, et al. Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM). *Radiol Med*. 2016 Dec; 121(12):891-896. Epub 2016 Sep 6.