



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Mastologia**

CLARISSA PIERESAN WINKELMANN

RICARDO RODRIGUES PAIVA DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO DE *UPSTAGE* DAS LESÕES DE POTENCIAL MALIGNO INCERTO
DA MAMA (B3) APÓS EXCISÃO CIRÚRGICA NO SERVIÇO DE MASTOLOGIA DO
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

Rio de Janeiro

2024

CLARISSA PIERESAN WINKELMANN

RICARDO RODRIGUES PAIVA DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO DE *UPSTAGE* DAS LESÕES DE POTENCIAL MALIGNO INCERTO
DA MAMA (B3) APÓS EXCISÃO CIRÚRGICA NO SERVIÇO DE MASTOLOGIA DO
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Mastologia

Orientadores: Dra. Emanuelle Narciso Alvarez Valente,
Dr. Marcelo Morais Barbosa, Dra. Paula de Azevedo Bran't Saldanha
Revisora: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha — CRB7 5372

W774a Winkelmann, Clarissa Pieresan.

Avaliação de upstage das lesões de potencial maligno incerto da mama (B3) após
Excisão cirúrgica no serviço de mastologia do Instituto Nacional de Câncer / Clarissa
Pieresan Winkelmann, Ricardo Rodrigues Paiva de Carvalho – Rio de Janeiro, 2024.
39 f.: il: color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) — Instituto Nacional de Câncer,
Programa de Residência Médica em Mastologia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadores: Emanuelle Narciso Alvarez Valente, Marcelo Moraes Barbosa e Paula de
Azevedo Bran't Saldanha.

Revisora: Shirley Burburan

1. Neoplasias da mama 2. Carcinoma ductal de mama 3. Carcinoma de mama in situ
4. Doenças mamárias. I. Carvalho, Ricardo Rndrigues Paiva de. II. Valente, Emanuelle
Narciso Alvarez. III. Barbosa, Marcelo Morais. IV. Saldanha, Paula de Azevedo Bran't.
V. Burburan. Shirley. VI. Instituto Nacional de Câncer. VII. Título.

CDD 516.99249

CDD edição 23º

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta obra,
desde que citada a fonte.

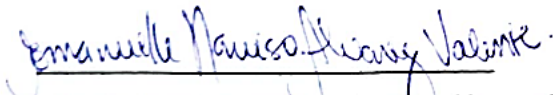
CLARISSA PIERESAN WINKELMANN

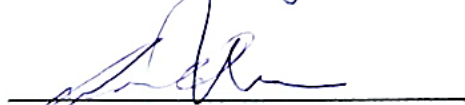
RICARDO RODRIGUES PAIVA DE CARVALHO

**Avaliação de *upstage* das lesões de potencial maligno incerto
na mama (B3) após excisão cirúrgica no Serviço de
Mastologia do Instituto Nacional de Câncer**

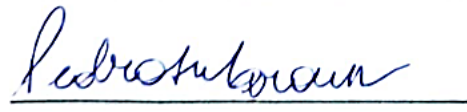
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do nome do Programa de
Residência Médica em Mastologia

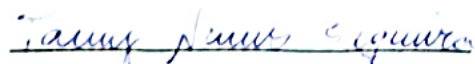
Aprovado em 21 de fevereiro de 2024.


Orientadora: Emanuelle Narciso Alvarez Valente


Orientador: Marcelo Moraes Barbosa


Orientadora: Paula de Azevedo Bran't Saldanha


Avaliador: Pedro Senise Maroun


Avaliadora: Tamy Nunes Sequeira

Rio de Janeiro

2024

Aos nossos queridos pais, cujo amor, apoio e orientação foram a bússola em nossa jornada acadêmica. Este trabalho é dedicado a vocês, que sempre acreditaram em nosso potencial. Muito obrigado por serem a luz em nossos caminhos.

AGRADECIMENTOS

Desejamos expressar nossa mais profunda gratidão a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho e que foram fundamentais para o desenvolvimento do mesmo. Destacamos aqui em especial a participação de algumas dessas pessoas:

Aos nossos orientadores: Dra. Emanuelle Narciso, Dr. Marcelo Barbosa e Dra. Paula Saldanha quanto à revisão e formatação do respectivo trabalho;

À toda equipe do registro hospitalar de câncer, que tornaram o trajeto menos árduo, a partir do direcionamento quanto à busca dos dados;

À toda equipe do arquivo médico, pelo fato de terem sido extremamente solícitos e ligeiros quanto ao fornecimento dos prontuários físicos para nossa investigação e busca ativa de informações.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é, senão, uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

WINKELMANN, Clarissa Pieresan; CARVALHO, Ricardo Rodrigues Paiva de. **Avaliação de *upstage* das lesões de potencial maligno incerto da mama (B3) após excisão cirúrgica no Serviço de Mastologia do Instituto Nacional de Câncer.** Trabalho de conclusão de curso. (Residência Médica em Mastologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Introdução: As lesões com potencial de malignidade incerto, com risco de progressão e que podem coexistir com malignidade incerta são caracterizadas como lesões B3 da mama. O objetivo principal do trabalho consistiu em detectar as taxas de *upstage* para carcinoma *in situ* ou invasor após excisão cirúrgica, com base nos diagnósticos histológicos iniciais feitos por biópsia com agulha grossa de: hiperplasia ductal atípica, atipia epitelial plana/alterações de células colunares com atipia, papiloma/lesão papilífera com e sem atipia. **Metodologia:** análise retrospectiva com base nos pacientes matriculados na unidade INCA (HCIII), entre janeiro de 2018 e dezembro de 2022, que fizeram biópsia por agulha grossa com diagnóstico de lesão B3 e posteriormente submetidos à cirurgia. **Resultados:** O trabalho avaliou 247 pacientes e 258 lesões no total. Houve predomínio da faixa etária maior ou igual a 50 anos, idade média correspondendo a 56 anos, com preponderância de pacientes no período pós-menopausa e apenas 1 indivíduo do sexo masculino. Em relação à totalidade das lesões estudadas, a maioria foi decorrente dos papilomas sem atipia (32,94%), seguido pela hiperplasia ductal atípica (29%), atipia epitelial plana (20,15%) e papiloma com atipia (17,8%). O *upstage* total encontrado foi de 22,9%, cuja estratificação por lesão foi: papiloma com atipia (36,9%), hiperplasia ductal atípica (33,3%), atipia epitelial plana (13,46%) e papiloma sem atipia (11,7%). A maior quantidade de lesões neoplásicas foi decorrente de lesões *in situ* (19,8%), enquanto que as lesões invasoras corresponderam, portanto, à minoria (3,1%). **Conclusão:** Embora o estudo não compreenda todos os espectros de lesões B3, limitando-se à análise de apenas quatro entidades, comparativamente à literatura atual, os resultados vão ao encontro da maioria dos trabalhos publicados previamente.

Palavras-chave: neoplasia maligna da mama; carcinoma ductal da mama; carcinoma de mama *in situ*; doenças mamárias.

ABSTRACT

WINKELMANN, Clarissa Pieresan; CARVALHO, Ricardo Rodrigues Paiva de. **Evaluation of the *upstage* of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) after surgical excision in the Mastology Service of the Instituto Nacional de Câncer.** Final paper (Medical Residency in Mastology) — National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Introduction: Lesions with uncertain malignant potential, at risk of progression, and that may coexist with uncertain malignancy are characterized as B3 lesions of the breast. The main objective of the work was to detect the *upstage* rates for *in situ* or invasive carcinoma after surgical excision, based on the initial histological diagnoses made by biopsy of atypical ductal hyperplasia, flat epithelial atypia/columnar cell changes with atypia, papilloma/ Papillary lesion with and without atypia. **Methodology:** a retrospective analysis based on patients enrolled in the INCA unit (HCIII) between January 2018 and December 2022 who underwent a biopsy with a diagnosis of B3 lesion and subsequently received surgery. **Results:** The study evaluated 247 patients and 258 injuries in total. The age group was predominantly greater than or equal to 50 years, with the average age corresponding to 56 years, with a preponderance of patients in the postmenopausal period and only one male individual. Concerning all the lesions studied, the majority were due to papillomas without atypia (32.94%), followed by atypical ductal hyperplasia (29%), flat epithelial atypia (20.15%), and papilloma with atypia (17.8%). The total *upstage* found was 22.9%, stratified by lesion as follows: papilloma with atypia (36.9%), atypical ductal hyperplasia (33.3%), flat epithelial atypia (13.46%) and papilloma without atypia (11.7%). The largest number of neoplastic lesions resulted from *in situ* lesions (19.8%), while invasive lesions corresponded to the minority (3.1%). **Conclusion:** The study does not cover all spectrums of B3 injuries and is limited to analyzing only four entities. Compared to the current literature, the results align with most previously published studies.

Keywords: breast neoplasms; carcinoma, ductal, breast; breast carcinoma *in situ*; breast diseases

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 — Achados radiológicos	16
Gráfico 2 — Métodos de biópsia	17
Gráfico 3 — Lesões B3	18
Figura 1 — Fluxograma de coleta e gerenciamento de dados e distribuição da classificação B3	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Achados morfológicos da HLA e do CLIS	3
Tabela 2 — Diretrizes regionais sobre o manejo do carcinoma lobular <i>in situ</i> diagnosticado em biópsia por agulha grossa (core biópsia)	4
Tabela 3 — Diagnóstico final após excisão cirúrgica	19

LISTA DE ABREVIATURAS

AGO	German Gynecological Oncology Group
CDA	Coeficiente de difusão aparente
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CLIS	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
ESMO	European Society for Medical Oncology
G	<i>Gauge</i>
HCIII	Hospital do Câncer III
HDA	Hiperplasia ductal atípica
HLA	Hiperplasia lobular atípica
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NL	Neoplasia lobular
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service
NHSBSP	National Health Service Breast Screening Programme
PIDA	Proliferação intraductal atípica
rCDA	Coeficiente de difusão aparente relativo
RNM	Ressonância nuclear magnética
UTDL	Unidades terminais ducto-lobulares
VAE	<i>Vacuum assisted excision</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REFERENCIAL TEÓRICO	2
2.1	BIÓPSIA ASSISTIDA A VÁCUO NAS LESÕES B3	6
2.2	O USO DA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA NAS LESÕES B3	7
2.3	O USO DE EXCISÃO ASSISTIDA A VÁCUO NAS LESÕES B3	8
2.4	AS LESÕES B3	9
2.5	O MANEJO DAS LESÕES B3	9
3	JUSTIFICATIVA	11
4	OBJETIVOS	12
4.1	OBJETIVO PRINCIPAL	12
4.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	12
5	MATERIAIS E MÉTODOS	13
5.1	DESENHO DO ESTUDO	13
5.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	13
5.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	13
5.4	COLETA DE DADOS	13
5.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO	14
6	RESULTADOS	15
7	DISCUSSÃO	21
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

As lesões com potencial de malignidade incerto, com risco de progressão e que podem coexistir com malignidade incerta são caracterizadas como lesões B3 da mama. Consistem em: hiperplasia ductal atípica (HDA), neoplasias lobulares, atipia epitelial plana ou alterações de células colunares com atipia (AEP), cicatriz radiada, lesões papilíferas e tumor filoides (subtipo benigno e borderline). Vale ressaltar que a HDA é a lesão de alto risco mais comum, sendo um preditor para carcinoma ductal “*in situ*” (CDIS) e carcinoma invasor de baixo grau.

As patologias em questão podem ser diagnosticadas por métodos minimamente invasivos, seja a core biópsia ou a biópsia assistida a vácuo. Leva-se em conta que esta é utilizada para garantir uma amostra representativa da alteração visualizada a partir dos múltiplos exames de imagem.

Este trabalho tem como objetivo determinar o perfil clínico das pacientes atendidas no serviço de Mastologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA), no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022, em análise retrospectiva, além de definir, por uma análise da concordância clínica, por imagem e patológica, quais lesões serão caracterizadas como concordantes e quais sofrerão *upstage* para malignidade após excisão cirúrgica, principalmente em caso de discordância diagnóstica inicial, obtida por biópsia por agulha grossa.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O diagnóstico da doença mamária pode utilizar o artifício denominado avaliação tripla, que consiste em exame clínico, obtenção de imagem da mama via exames complementares, como mamografia e ultrassonografia, e histopatológico de amostra enviada para análise. Na concordância de todos os elementos citados, o nível de acurácia será considerado elevado (acima de 95%) (Rajan *et al.*, 2012).

Os resultados provenientes de core biópsia podem ser classificados nos seguintes grupos: normal (B1), benigno (B2), lesões com potencial incerto de malignidade (B3), lesões suspeitas de malignidade (B4) e maligno (B5) (Rajan *et al.*, 2012).

Em relação ao potencial risco de malignidade, ou seja, o *upstage* de uma lesão de potencial incerto para uma lesão maligna, o mesmo pode variar entre as lesões em si, assim como na ausência ou presença de atipia (Rajan *et al.*, 2012). As lesões B3 correspondem de 3% a 21% de todas as lesões mamárias e carregam um baixo risco, contudo, apresentam potencial de malignidade associada (Catanzariti *et al.*, 2021). Além disso, são caracterizadas como um grupo heterogêneo, cujo risco geral para malignidade pode variar de 9.9% a 35.1% após ressecção total.

Com o passar do tempo, os procedimentos minimamente invasivos, como a biópsia assistida a vácuo, foram priorizados, uma vez que a amostragem é classificada como adequada e a acurácia para o diagnóstico é semelhante em comparação com procedimentos cirúrgicos abertos. Todavia, o risco de subestimação quanto ao diagnóstico pode variar até 35%, por conta do tamanho da lesão e da presença de atipia. Não é incomum o *upstage* das respectivas lesões para CDIS ou tumores invasivos de baixo grau (Rageth *et al.*, 2018).

A proliferação intraductal atípica (PIDA) e a HDA têm o maior risco de malignidade associada nas lesões B3, com taxa correspondente a 28%. Segundo FORESTER *et al.*, (2019) quaisquer lesões contendo PIDA/HDA devem ser removidas, seja a partir da excisão assistida a vácuo (VAE - vacuum assisted excision) guiada por imagem ou até mesmo por procedimento cirúrgico, se a VAE não estiver disponível.

Levando em consideração as lesões papilares, assim como cicatrizes radiais e lesões esclerosantes, o principal preditor para *upstage* quanto à malignidade seria a presença de atipia. Logo, é relevante ressaltar que lesões com atipia possuem taxa

muito maior de subestimação do que aquelas sem atipia, com diferença estatisticamente significativa comprovada. Desta forma, a conduta perante lesões papilares e cicatrizes radiais sem atipias devem ter o controle por imagem, enquanto em lesões associadas com atipia, o plano terapêutico deve ser a remoção cirúrgica (Forester *et al.*, 2019).

De acordo com Forester *et al.* (2019), ao se comparar papilomas com cicatrizes radiais, a presença de achados como atipia é considerado significativamente estatístico para repreender taxas de subestimação para malignidade. Em relação àquelas, o *upstage* para malignidade foi de 7% para ausência de atipia e 32% para presença de atipia (p valor $< 0,01$). Já em casos de cicatriz radial, a taxa de *upstage* foi 6% x 18% na presença de atipia, com p valor $< 0,034$.

Tomando como base as lesões lobulares, diferenças morfológicas entre a hiperplasia lobular atípica e o carcinoma lobular “*in situ*” (CLIS) e suas variantes serão descritos em tabela abaixo (Kuba; Brogi, 2022).

Tabela 1 — Achados morfológicos da HLA e do CLIS

	Hiperplasia Lobular atípica (HLA)	CLIS Clássico	CLIS Florido	CLIS Pleomórfico
Achados citológicos	Proliferação não coesiva de células epiteliais envolvendo as UTDL (unidades terminais ducto-lobulares)	Proliferação não coesiva de células epiteliais envolvendo as UTDL (unidades terminais ducto-lobulares)	Proliferação não coesiva de células epiteliais envolvendo as UTDL (unidades terminais ducto-lobulares)	Proliferação não coesiva de células epiteliais envolvendo as UTDL (unidades terminais ducto-lobulares)

Achados arquiteturais	A proliferação se expande levemente e envolve < 50% dos ácinos nas UTDL (unidades terminais ducto-lobulares)	A proliferação preenche e expande > 50% dos ácinos nas UTDL (unidades terminais ducto-lobulares)	Pouco ou nenhum estroma intermediário entre ácinos marcadamente distendidos e/ou ácinos expandidos ou ductos dilatados com 40-50 células de diâmetro	-
Necrose	Apoptose unicelular ou focos minúsculos de necrose. Sem comedonecrose	Apoptose unicelular ou focos minúsculos de necrose. Sem comedonecrose	Comedonecrose pode estar presente	-
Calcificações	Podem estar presentes, mas raras	Podem estar presentes, mas raras	Calcificações grosseiras podem estar presentes	-

Fonte: Kuba; Brogi, 2022

Os guidelines existentes divergem entre si sobre a conduta perante o diagnóstico das lesões lobulares. Este trabalho seguirá o preconizado pelo Terceiro Consenso Internacional de lesões B3, realizado em 2023. A tabela abaixo demonstra as divergências entre os guidelines.

Tabela 2 — Diretrizes regionais sobre o manejo do carcinoma lobular *in situ* diagnosticado em biópsia por agulha grossa (core biópsia)

	HLA e CLIS clássico	CLIS pleomórfico	CLIS florido
NCCN, 2022 (US)	Excisão cirúrgica não necessária se houver concordância radiológico-patológica	Excisão cirúrgica	Não mencionado

Sociedade Americana de Cirurgiões de Mama, 2016 (USA)	Excisão cirúrgica não necessária se houver concordância radiológico-patológica	Excisão cirúrgica	Excisão cirúrgica
Segundo Consenso Internacional de Lesões B3, 2018	- Categoria B3, lesão de potencial maligno incerto - Excisão com biópsia assistida a vácuo. Se os achados forem patológico-radiológicos concordantes e não houver nenhuma lesão residual, então a vigilância é apropriada	- Categoria B5a / Malignidade <i>in situ</i> - Excisão cirúrgica	- Categoria B5a / Malignidade <i>in situ</i> - Excisão cirúrgica
ESMO, 2019 (Europa)	Excisão cirúrgica não necessária	Excisão cirúrgica	Não mencionado
AGO, 2019 (Alemanha)	Excisão cirúrgica não necessária se HLA/CLCIS envolver ≤ 3 UTDL (unidades terminais ducto-lobulares) em biópsia assistida a vácuo e houver concordância radiopatológica	Biópsia aberta e excisão completa preferível	Biópsia aberta e excisão completa preferível
NHS, 2018 (Reino Unido)	- Categoria B3, lesão de potencial maligno incerto - A excisão cirúrgica não é necessária se diagnosticada em core biópsia com agulha 14G ou biópsia assistida a vácuo e se radiopatológico concordante	- Categoria B5a / Malignidade <i>in situ</i> - Excisão cirúrgica	- Referido apenas como não pleomórfico - CLIS com necrose ou formação de massa (categoria 4, suspeito) - Repita a amostragem com agulha 14G ou biópsia assistida a vácuo
Austrália Câncer, 2016 (Austrália)	Excisão cirúrgica não necessária se houver concordância radiopatológico	Excisão cirúrgica	Excisão cirúrgica

O Tumor filoides e sua classificação em benigno, “borderline” ou maligno requer a avaliação de vários critérios histológicos, o estado da margem (circunscrita x infiltrativa) e adequação da excisão (Shaaban; Sharma, 2019).

Perfis genéticos moleculares, incluindo dados comparativos de hibridização genômica e alterações cromossômicas divergentes, justificam o grau de proliferação e atipia nas lesões B3. Segundo Orsaria *et al.*, (2019), carcinomas detectados após um diagnóstico inicial de lesões B3 frequentemente mostraram características histopatológicas favoráveis, com taxa de 55,5% para CDIS e apenas 10% para tumores invasivos de alto grau.

De acordo com Orsaria *et al.*, (2019), a associação de um componente *in situ* concomitante com carcinoma invasivo parece correlacionar com doença menos agressiva e metastática potencial de acordo com diversos fatores prognósticos (menor índice de ki-67, menor quantidade de linfonodos acometidos), além de ter sido observado uma tendência para maior sobrevida global. Compreender a genética das lesões B3 pode levar a estratégias eficientes com o propósito de prevenir o desenvolvimento e a progressão para o câncer de mama, particularmente o de não baixo grau e receptor hormonal negativo.

A eficácia de estratégias preventivas com agentes terapêuticos como tamoxifeno ou exemestano podem ser caracterizadas como opções para redução de risco em mulheres que possuem risco aumentado de câncer de mama, incluindo lesões como HDA ou neoplasia lobular (NL). Entretanto, cabe ressaltar que eventos adversos podem ocorrer e, com isso, afetar os níveis de captação e adesão à propeidêutica (Orsaria *et al.*, 2019).

2.1 BIÓPSIA ASSISTIDA A VÁCUO NAS LESÕES B3

As técnicas assistidas a vácuo representam um método não cirúrgico alternativo e econômico para o fornecimento de maior amostragem tecidual para avaliação histológica. Pode ser efetuado por auxílio de ultrassonografia, estereotaxia ou ressonância. O propósito é ser mais eficaz ao fornecer material, quanto as agulhas de 14 ou 16G utilizadas na core biópsia, ou até mesmo remover a lesão por completo (Pinder *et al.*, 2018).

Tendo em vista como procedimento diagnóstico, o objetivo da biópsia assistida a vácuo é fornecer a amostragem representativa de uma lesão, idealmente

removendo a lesão em sua totalidade ($\leq 1,5$ cm), porém tendo como cuidado o planejamento, visto que alterações mamográficas podem variar de poucos milímetros até mesmo centímetros. Outro objetivo seria a exclusão de achados malignos associados (Pinder *et al.*, 2018).

2.2 O USO DA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA NAS LESÕES B3

A ressonância magnética possui elevada sensibilidade, entretanto variabilidade quanto à especificidade, com valor preditivo positivo de 56% e valor preditivo negativo de 100%. Realiza-se a biópsia a vácuo assistida por ressonância magnética no momento em que o ultrassom *second-look* (taxa de detecção de 46 a 71%) não é eficaz em evidenciar lesões ocultas (Lambert *et al.*, 2021).

Foi realizado um estudo retrospectivo no Hospital AZ Sint-Jan AV, em Bruges (Suíça), no intervalo de 1999-2017, com detecção de 600 biópsias assistidas a vácuo e guiadas por RNM, com taxa de sucesso técnico de 99,3% (complicações relatadas foram aquelas associadas à realização de qualquer tipo de biópsia assistida a vácuo, ou seja, sangramento e perfuração da pele) e resultado de 9,82% lesões B3 (predomínio de detecção para HDA e papiloma) (Lambert *et al.*, 2021).

Comparando-se a biópsia assistida a vácuo guiada por estereotaxia, ultrassom e ressonância magnética, àquela guiada por ressonância magnética não consegue confirmar em tempo real a remoção da lesão. Além disso, a realização de uma nova ressonância magnética logo após o procedimento pode não excluir com segurança uma lesão residual devido ao fato da possibilidade de ocorrer extravasamento de gadolínio em combinação com sangramento pós-procedimento (Lambert *et al.*, 2021).

Assim, não é preconizado realizar sequência de ressonância magnética de controle imediato pós-procedimento de rotina. Novo exame é realizado em curto espaço de tempo, geralmente em 2 meses, o que permite realizar uma sequência ponderada em T1 aprimorada com gadolínio, que é considerado mais satisfatório. No momento em que ressonância magnética de follow-up de curto prazo for feita, a possibilidade de nova biópsia deve ser considerada, tomando como base as seguintes características: proporção da lesão removida, o nível de suspeita inicial e avaliação da correlação radiológico-patológica (Lambert *et al.*, 2021).

Características específicas da ressonância magnética que podem prever se lesões de alto risco irão evoluir para lesões malignas após procedimento cirúrgico são:

contraste dinâmico aprimorado (o realce de massa na ressonância, principalmente para HDA; tamanho da lesão (geralmente, quanto maior o tamanho da lesão, maior a possibilidade de *upstage* para lesões malignas, principalmente naquelas > 1 cm); valor preditivo negativo e imagem ponderada por difusão para demonstrar a densidade de células tumorais e características microestruturais em vivo (Li *et al.*, 2021).

O coeficiente de difusão aparente (CDA) é um parâmetro quantitativo e uma medida da difusão de moléculas de água nos tecidos. O CDA é a partir da imagem ponderada por difusão. Por fim, pode-se utilizar também o CDA relativo (rCDA), cujo valor pode ser obtido a partir da divisão do valor de CDA da área da lesão mamária pelo parênquima mamário adjacente, independentemente do ciclo menstrual (Li *et al.*, 2021).

2.3 O USO DE EXCISÃO ASSISTIDA A VÁCUO NAS LESÕES B3

De acordo com Shaaban e Sharma (2019), a VAE (vacuum-assisted excision) geralmente utiliza agulha 7 ou 8G com o objetivo de obter amostras abundantes, ou seja, semelhante à uma biópsia cirúrgica de aspecto representativo. Lesões pequenas (geralmente menores que 15 mm ou 1,5 cm) podem ser completamente extraídas por esse método.

A maior disponibilidade de VAE representa um artifício para que cada vez mais as pacientes evitem procedimentos cirúrgicos. Na maioria dos casos de lesões B3, a VAE substitui a biópsia cirúrgica, portanto simboliza uma alternativa com segurança e eficácia na representatividade da amostragem para posterior análise histopatológica (Sharma *et al.*, 2017).

Segundo Pinder *et al.*, (2018), deve-se associar os resultados da VAE com o diagnóstico histológico inicial proveniente de core biópsia ou biópsia assistida a vácuo. O propósito da realização da VAE é considerado similar à excisão diagnóstica cirúrgica e não requer uma biópsia. É primordial a comunicação do radiologista com o patologista acerca da entrega do material, bem como de informações complementares associadas. Após realização do procedimento a vácuo (seja a biópsia, seja a excisão), deve-se implementar um clipe marcador, com posterior realização de mamografia para confirmar a posição ideal do clipe ou verificar se houve deslocamento do próprio, sendo necessário documentar tudo em relatório ou prontuário médico.

Tomando como base lesões mais extensas, a VAE de mais de uma topografia deve ser realizada, de acordo com os achados radiológicos associados. A amostragem extra deve ser direcionada em direção a áreas de maior preocupação radiológica, preferencialmente afastado do local do espécime inicial. Em casos de lesões características de cicatriz radial, a biópsia deve ser realizada preferencialmente na periferia; apesar disto não há nenhuma evidência de que qualquer malignidade não suspeita e coexistente poderá estar localizada em uma zona específica de alteração radiológica (Pinder *et al.*, 2018).

Ainda segundo Pinder *et al.*, (2018), caso haja discordância entre a imagem radiológica e o resultado histopatológico, a conduta será traçada mediante caso a caso. Em contrapartida, se novo procedimento tiver sido realizado (core biópsia ou biópsia assistida a vácuo) e houver a permanência de discordância entre os achados, uma cirurgia diagnóstica deve ser pautada a fim de obter o diagnóstico definitivo, com a exceção de que a lesão tenha sido completamente removida por VAE.

2.4 AS LESÕES B3 QUE SERÃO DISCUTIDAS NO TRABALHO

As seguintes lesões serão discutidas: HDA, AEP, lesões papilíferas com e sem atipia.

Cabe ressaltar que a utilização da imuno-histoquímica (receptores de estrogênio, citoqueratina basal, marcadores mioepiteliais e painel para marcador estromal) é essencial na diferenciação das lesões.

2.5 O MANEJO DAS LESÕES B3

Como o manejo das lesões B3 é controverso, o terceiro consenso internacional realizado em 2023 com a presença de cirurgiões, ginecologistas, oncologistas, radiologistas e patologistas, renomados em suas especialidades e que participam de forma direta em estudos e pesquisas sobre as lesões em questão, trouxe os seguintes questionamentos:

- Se o resultado histológico de uma core biópsia for uma lesão B3, esta lesão deve ser excisada?
- Em caso positivo, deve ser excisada por procedimento cirúrgico ou VAE?

- Se o resultado histológico de uma biópsia assistida a vácuo resultar numa lesão B3, com retirada completa após o procedimento, o acompanhamento pode ser realizado, devemos repetir a biópsia assistida a vácuo ou dispor de outro método como cirurgia aberta?

De acordo com Elfgen *et al.*, 2023, pelos resultados deste consenso, com mais de 40000 biópsias assistidas a vácuo realizadas, o maior N diagnosticado foi representado por HDA e neoplasia lobular clássica, além de que a maior taxa de *upstage* para CDIS ou carcinoma invasivo também ter sido representado por aquelas duas lesões.

Alguns motivos para recomendação de biópsia aberta ao invés de acompanhamento/vigilância foram listados, como: discordância entre o resultado histológico e a imagem radiológica (**ponto-chave**); tamanho da lesão (lesões maiores são mais propensas a serem submetidas à biópsia aberta) e o detalhe de que o tamanho indicado para biópsias assistidas a vácuo guiadas por ultrassonografia não podem ultrapassar 2,5 cm (Elfgen *et al.*, 2023).

3 JUSTIFICATIVA

Devido à heterogeneidade das lesões classificadas como B3, ao que pese haver um consenso internacional sobre como manejá-las, algumas lacunas ainda permanecem abertas, uma vez que há grande variabilidade entre os estudos.

Este estudo busca avaliar o percentual de *upstage* dessas lesões para carcinoma *in situ* ou carcinoma invasor após exérese cirúrgica, trazendo mais embasamento para conduta dentro da instituição.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Estabelecer o percentual de *upstage* para carcinoma ductal *in situ* e lesão invasiva a partir de lesões classificadas como B3 após biópsia por agulha grossa quando submetidas a procedimento cirúrgico diagnóstico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o perfil clínico das pacientes.
- Definir a alteração radiológica da lesão B3.
- Avaliar o resultado histológico das biópsias por agulha grossa entre as lesões classificadas como B3.
- Avaliar o resultado histológico das biópsias cirúrgicas diagnósticas entre as lesões classificadas como B3.
- Identificar se houve modificação do resultado histológico de ambos os procedimentos.
- Estabelecer o percentual de *upstage* para carcinoma ductal *in situ* e lesão invasiva a partir de lesões classificadas como B3 após biópsia por agulha grossa quando submetidas a procedimento cirúrgico diagnóstico.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma análise descritiva e retrospectiva, realizada através da análise dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de lesões B3 da mama e posteriormente submetidas à excisão cirúrgica da lesão.

5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados pacientes matriculados na unidade INCA (HCIII) para tratamento de câncer de mama, entre 2018 e 2022, com diagnósticos histológicos de HDA, AEP, papiloma/ lesão papilífera com e sem atipia. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do INCA, parecer CAAE 71485123.2.0000.5274.

5.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.3.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes de qualquer idade.
- Pacientes apresentando lesões classificadas como B3 diagnosticadas por biópsia com agulha grossa (core biópsia e biópsia a vácuo).
- Lesões visualizadas em estudo de imagem (mamografia, ultrassonografia das mamas e ressonância nuclear magnética) como calcificações suspeitas, lesões nodulares, assimetria focal e distorção arquitetural.

5.3.2 Critérios de Exclusão

- Lesões diagnosticadas inicialmente por cirurgia ou citologia ao invés de biópsia por agulha grossa.

5.4 COLETA DE DADOS

Foram coletadas informações sociodemográficas e clínicas a partir do prontuário físico e eletrônico.

5.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram coletadas as seguintes variáveis:

- Sexo: Masculino ou feminino.
- Idade: Coletada a idade do paciente no momento da matrícula.
- Faixa etária: Coletada a classificação quanto à população com idade inferior a 50 anos e a população com idade igual ou superior a 50 anos.
- Status menopausal: Coletada a presença ou ausência da menstruação superior a 1 ano. Desta forma, a paciente será classificada em pré- ou pós-menopausa.
- Classificação da lesão no método de imagem: Coletada a classificação no método de imagem. Pode ser dividida em nódulo, calcificação, assimetria focal, distorção arquitetural ou outros achados suspeitos.
- Biópsia realizada: Coletada o tipo de biópsia realizada para o diagnóstico. Classificada em core biópsia ou mamotomia.
- Diagnóstico inicial: Coletado o diagnóstico histológico em decorrência da biópsia por agulha grossa.
- Diagnóstico final: Coletado o diagnóstico histológico definitivo após realização da cirurgia diagnóstica.
- *Upstage*: Coletado se ocorreu modificação do diagnóstico histológico entre a biópsia por agulha grossa e a cirurgia diagnóstica. Classificado em sim ou não.

6 RESULTADOS

O estudo avaliou 247 pacientes. Entretanto, em alguns indivíduos, foram evidenciadas lesões sincrônicas ou até mesmo lesões metacrônicas. Portanto, o número total de 258 lesões foi incluído e estudado.

Do contingente total de pacientes, 246 eram do sexo feminino (99,6%) e apenas 1 paciente do sexo masculino (0,4%). A maioria dos pacientes encontrava-se na faixa etária de maior ou igual a 50 anos (73,3%) no momento do diagnóstico da lesão B3. Uma análise mais profunda, evidencia que 50% da amostragem encontra-se na faixa etária dos 49 até os 63 anos. A idade média dos pacientes do estudo foi 56 anos. Estratificando quanto ao status menopausal, não houve conhecimento de 23 indivíduos (9,4%), seja por procedimento cirúrgico prévio (histerectomia acarretando em amenorreia cirúrgica), seja por informação não citada em prontuário físico ou eletrônico. Avaliando o restante dos 223 pacientes, a preponderância foi de pacientes categorizados no período pós-menopausa (155 casos, correspondendo a 63%), por conseguinte, apenas 68 (27,6%) pacientes incluídos no período encontravam-se na pré-menopausa.

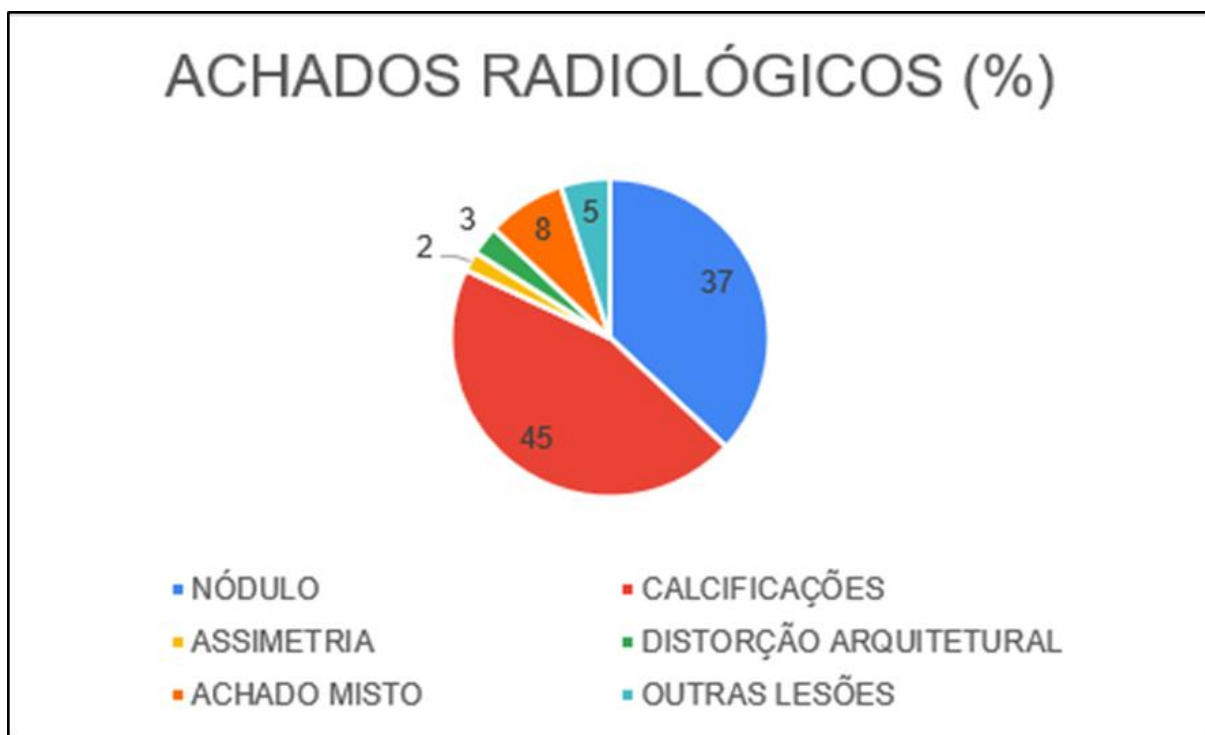
Os achados radiológicos foram estratificados em 6 subgrupos, conforme descrito no gráfico 1: nódulo ou lesões nodulares (96 lesões - 37% dos casos), calcificações (119 lesões - 45%), assimetria (4 lesões - 2%), distorção arquitetural (7 lesões - 3%), achado misto (quando ocorre a associação entre duas das principais lesões citadas anteriormente - visualizado em 20 lesões ou 8% do total de casos) e outras lesões (ducto dilatado e lesão não nodular - observado em 12 lesões ou 5% do cenário). Assim sendo, verifica-se que as calcificações e nódulos ou lesões nodulares correspondem à maioria estudada (45% e 37%, respectivamente), enquanto que as demais lesões apresentam números similares.

Em relação ao método de biópsia realizado, a mamotomia guiada por estereotaxia foi o método mais prevalente (53% da totalidade de biópsias), em virtude de as calcificações terem sido as lesões mais predominantes. A core biópsia e a mamotomia guiada por ultrassonografia vieram em sequência, cujos valores são equivalentes a 30% e 17% do total de biópsias, respectivamente, conforme visto em gráfico 2.

É relevante exprimir que no serviço de radiologia mamária da unidade HCIII do Instituto Nacional do Câncer, a biópsia guiada por ressonância nuclear magnética não

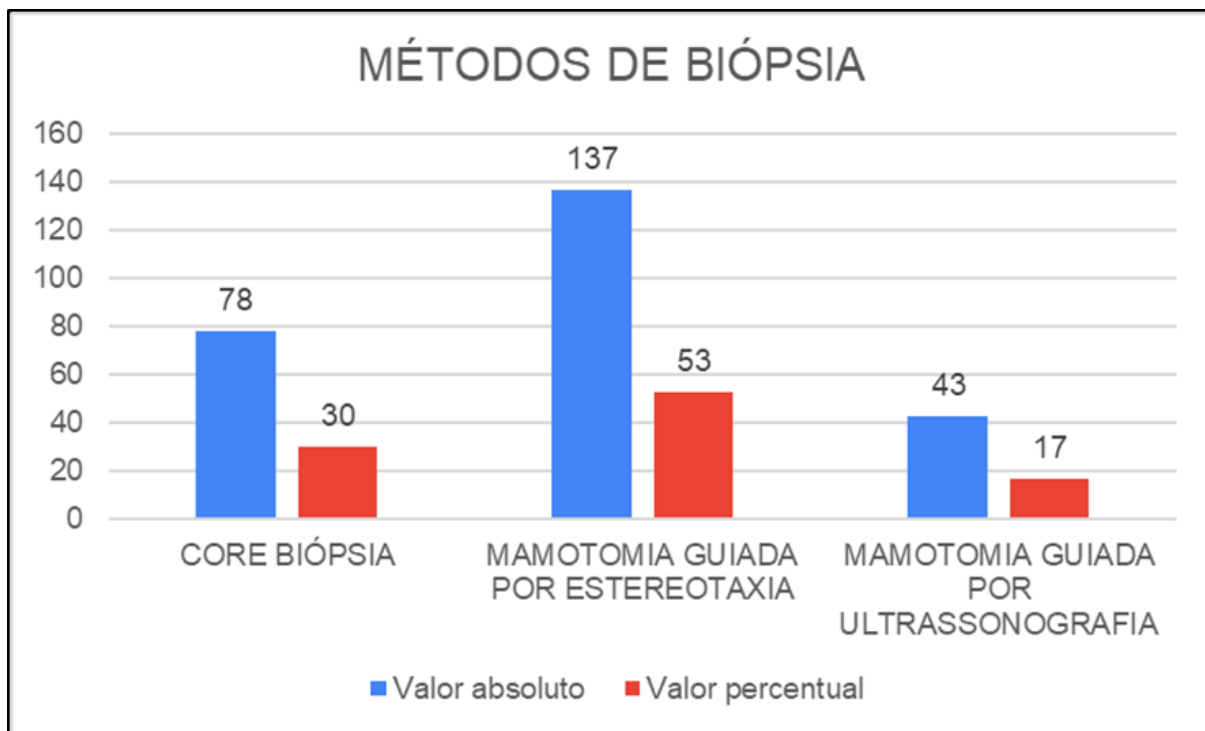
é realizada, o que justifica a não estratificação deste tipo de biópsia por agulha grossa para os métodos de imagem em questão (ultrassonografia e estereotaxia).

Gráfico 1 — Achados radiológicos



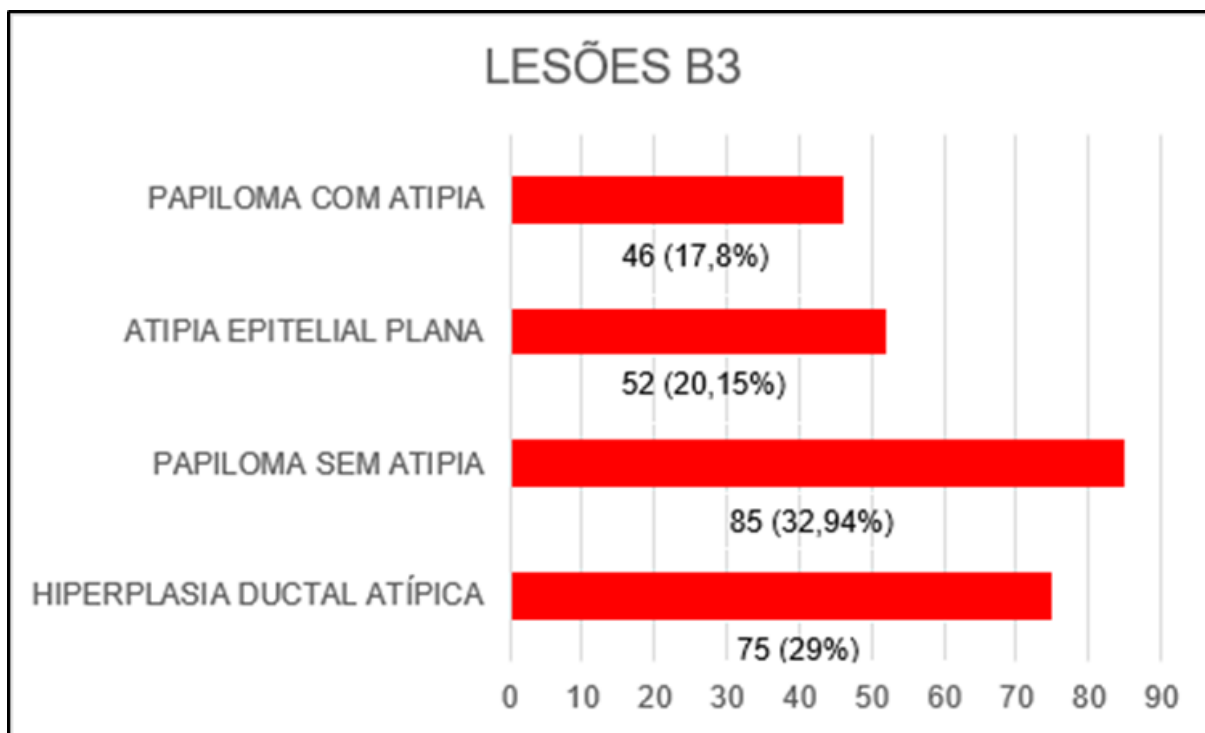
Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

O diagnóstico final das lesões B3 encontradas em laudo anatomopatológico de ressecção cirúrgica é mostrado na tabela 3. O *upstage* total encontrado foi de 22,9%. A maior proporção de lesões neoplásicas foi decorrente de lesões *in situ* (19,8%), enquanto que as lesões invasoras corresponderam a apenas 3,1%.

Gráfico 2 — Métodos de biópsia

Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

Do total de 258 lesões estudadas, a maioria era decorrente dos papilomas sem atipia (85), seguido pela HDA (75), finalizando pela AEP (52) e papiloma com atipia (46), conforme visto em gráfico 3 (também com os respectivos valores percentuais) e tabela 3.

Gráfico 3 — Lesões B3

Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

O *upstage* das lesões analisadas foi a seguinte: papiloma com atipia (36,9%) > HDA (33,3%) > AEP (13,46%) > papiloma sem atipia (11,7%). O contrário é observado quanto à persistência de achados benignos após excisão cirúrgica.

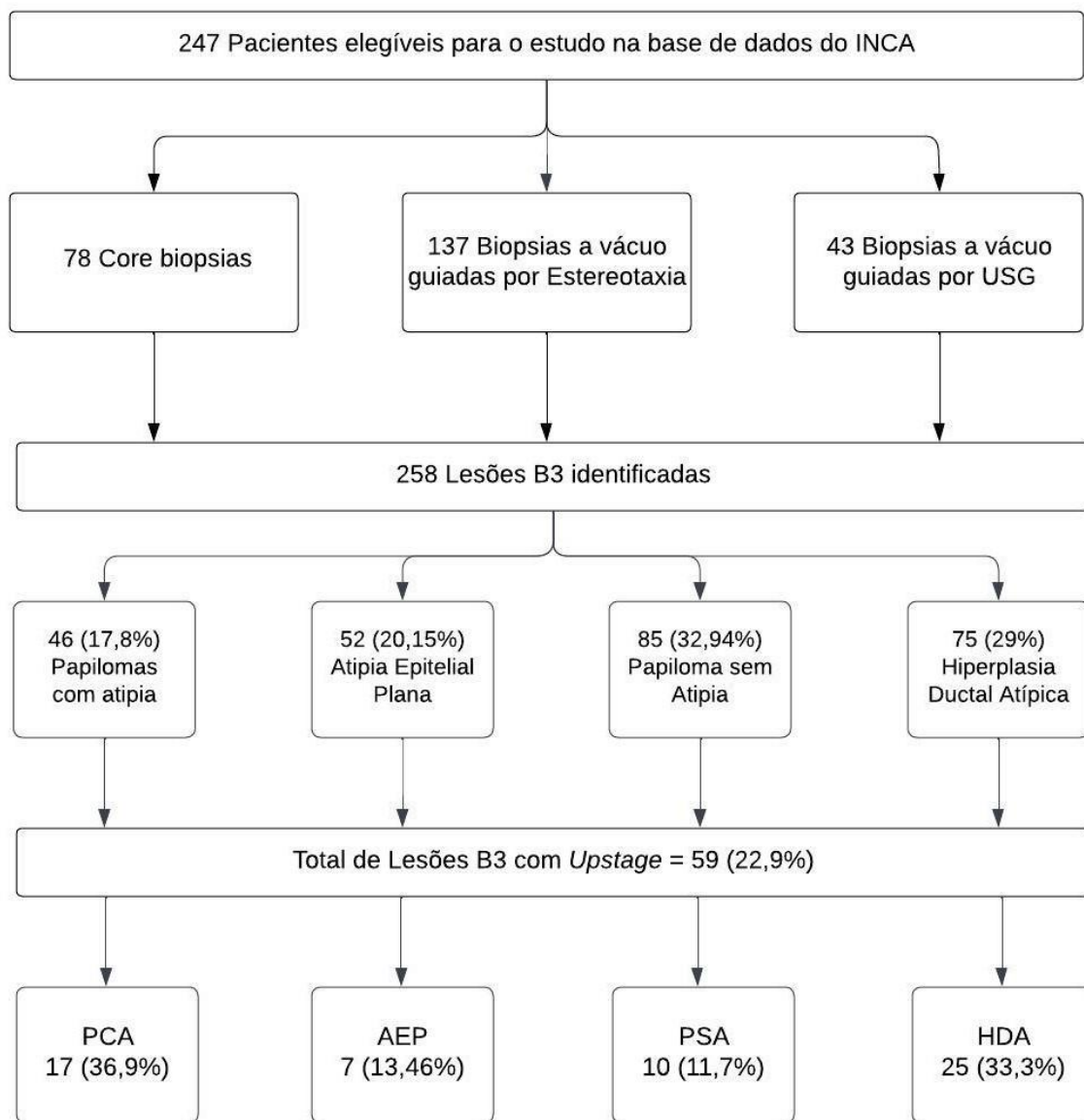
Tabela 3 — Diagnóstico final após excisão cirúrgica

Lesões B3	Total	Achados benignos - sem <i>upstage</i>	Lesão <i>in situ</i>	Lesão invasora	<i>Upstage</i> %
Hiperplasia ductal atípica	75	66,7% (50)	29,3% (22)	4% (3)	33,3
Papiloma sem atipia	85	88,2% (75)	9,4% (8)	2,4% (2)	11,8
Atipia epitelial plana	52	86,5% (45)	9,6% (5)	3,9% (2)	13,5
Papiloma com atipia	46	63% (29)	34,8% (16)	2,2% (1)	37
Total	258	77,1% (199)	19,8% (51)	3,1% (8)	22,9

Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

A figura 1 sintetiza a coleta e gerenciamento de dados: desde os 247 pacientes elegíveis para o estudo, até a proporção de biópsias por agulha grossa que foram fundamentais para o diagnóstico das 258 lesões B3 de mama. O percentual de cada uma das lesões estudadas, assim como a taxa de *upstage* (em porcentagem), também foram descritos.

Figura 1 — Fluxograma de coleta e gerenciamento de dados e distribuição da classificação B3



Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

7 DISCUSSÃO

Foram estudados 258 casos de lesões B3 diagnosticadas em todos os pacientes submetidos às biópsias mamárias por agulha grossa realizadas nos últimos 5 anos e submetidas à ressecção cirúrgica diagnóstica posterior.

Do total de lesões B3 encontradas, pudemos observar uma taxa de *upstage* de 22,9% (59/258). Segundo dados de uma meta-análise conduzida por Forester *et al.* (2019), a estimativa conjunta para o risco de *upstage* para malignidade após um diagnóstico B3 na biópsia por agulha grossa é 17%. Entretanto, observa-se uma considerável variação no *upstage* para cada subcategoria dentro da classificação B3, conforme apresentado na Tabela 3. Houssami *et al.* (2007), relataram uma taxa ligeiramente superior, atingindo 35,1%. Weigel *et al.* (2011) demonstrou em um extenso estudo de coorte, taxas globais de *upstage* provenientes de um grupo de triagem alemão, alcançando 28%.

Neste estudo, o papiloma sem atipia emergiu como o diagnóstico mais prevalente dentro da classificação B3, sendo identificado em 32,94% dos casos diagnosticados após a realização de uma biópsia por agulha grossa. Para papilomas sem atipias a análise da taxa de *upstage* em nosso estudo foi de 11,7%. Em contrapartida, o papiloma com atipia foi diagnosticado em biópsia por agulha grossa em 46 lesões (17,8%), dentre as quais observamos uma taxa de *upstage* significativa de 36,9%. Comparativamente, a taxa de *upstage* para malignidade segundo a metanálise de Forester *et al.* (2019), foi de 7% para os papilomas sem atipias em comparação com a taxa de 32% dos papilomas com atipias ($p < 0,01$). Conforme delineado pelo Terceiro Consenso Internacional de Lesões B3, papilomas puros (sem atipias) apresentam uma taxa de *upstage* notavelmente baixa (1–9%), enquanto lesões com atipias concomitantes exibem taxas de *upstage* mais elevadas, de até 38%. Este aumento substancial nas taxas de *upstage* está correlacionado com um risco de câncer de mama subsequente duas vezes maior em pacientes com papiloma sem atipia e 5 a 7 vezes maior em pacientes com papiloma com atipia, em comparação com a população normal.

Embora papilomas com ou sem atipia sejam ambos categorizados como lesões B3, o manejo e o comportamento biológico divergem substancialmente nos dois cenários. Alguns investigadores como Tennant *et al.* (2008), recomendam a biópsia a vácuo guiada por estereotaxia como alternativa à ressecção completa de lesões

papilares, reservando a excisão cirúrgica completa para lesões com atipia conforme destacado por El-Sayed *et al.* (2008). Caso a lesão alvo sem atipia seja completamente removida, o acompanhamento radiológico após o diagnóstico é o mais indicado de acordo com o Terceiro Consenso Internacional sobre lesões de potencial maligno incerto na mama (lesões B3). Pacientes não submetidos à cirurgia devem ser submetidos a exames mamográficos e ultrassonográficos de acompanhamento em intervalos regulares.

A HDA foi o segundo diagnóstico mais encontrado em nosso estudo, compreendendo 29% das lesões B3 diagnosticadas. Outros investigadores enfatizam a HDA como a lesão com maior potencial de malignidade (Bianchi *et al.* 2009). Nesse estudo foi constatado uma significativa taxa de *upstage*, atingindo 33,3%, consonante com dados correntes da literatura. Conforme a maior e mais recente meta-análise, a taxa combinada de *upstage* para câncer invasivo e carcinoma ductal *in situ* (CDIS) associada à HDA foi de 29% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 26%, 32%) para lesões excisadas cirurgicamente (Schiaffino *et al.*, 2020).

A HDA emerge como a condição com maior risco de subestimação entre todas as lesões de alto risco (Catanzariti *et al.* 2021). O diagnóstico preciso de HDA, seja por meio de Core Biopsia ou VAE, é desafiador, já que a HDA pode se manifestar como um achado isolado ou um pequeno componente do CDIS. Inicialmente, a primeira Conferência Internacional de Consenso sobre lesões de potencial maligno incerto (lesões B3) preconizava o acompanhamento sem intervenção cirúrgica para todas as lesões com HDA determinadas como tendo sido completamente removidas através de biópsias percutâneas. Entretanto, a taxa de *upstage* para este tipo de lesão foi aproximadamente 14%, o que é considerado excessivamente elevado para continuar com esta recomendação inicial. Consequentemente, a partir da segunda Conferência Internacional de Consenso sobre lesões B3, revisou essa orientação, passando a indicar a exérese cirúrgica. De acordo com o terceiro Consenso Internacional a excisão cirúrgica é majoritariamente apoiada e recomendada após o diagnóstico de HDA e a vigilância clínica só pode ser justificada em casos particulares e após uma avaliação multidisciplinar adequada.

Por outro lado, o NHSBSP (National Health Service Breast Screening Programme - Programa de Rastreio de Mama do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido) propõe uma abordagem mais conservadora, onde nos casos de diagnóstico de HDA após Core Biopsia ou VAE, sugere-se a realização de uma nova VAE,

considerando fatores do paciente e tamanho radiológico. Contudo, seguindo uma VAE de segunda linha (7 ou 8 G), a vigilância anual ainda permanece recomendada para essas pacientes. Em situações em que a lesão alvo é totalmente excisada, a conduta pode ser expectante e o acompanhamento mamográfico após o diagnóstico é também recomendado. Consoante aos protocolos institucionais, pacientes diagnosticados com HDA são consistentemente submetidos à ressecção cirúrgica definitiva e acompanhamento subsequente.

Quanto às lesões classificadas como AEP na biópsia por agulha grossa, esse estudo identificou um total de 52 lesões, representando 20,15% da amostra. Dentre essas, 13,46% posteriormente se revelaram como malignas após a ressecção cirúrgica. Essa taxa é semelhante em comparação aos resultados de uma meta-análise recente que demonstra que entre as 1.924 lesões diagnosticadas com AEP puras, 13% sofreram *upstage* para malignidade na excisão cirúrgica (Ferre *et al.*, 2021). A taxa de *upstage* foi avaliada em vários artigos de revisão importantes com estimativas um pouco diferentes, variando de 1 a 8% segundo o terceiro Consenso Internacional de Lesões B3.

A ressecção cirúrgica no caso de diagnóstico de AEP é uma abordagem sensata quando calcificações residuais ainda estão presentes após a biópsia, já que a AEP está associada à calcificação em 99% dos casos na literatura (Chivukula *et al.*, 2009). A AEP ocorre frequentemente na unidade ducto-lobular terminal com dilatação, secreções e calcificações associadas.

Embora as diretrizes para o manejo da AEP sejam variáveis, uma meta-análise recente publicada por Ferre *et al.* (2021) sustenta que a AEP diagnosticada na biópsia por agulha grossa deve ser submetida à excisão cirúrgica, uma vez que a taxa de *upstage* é maior do que 2%. No entanto, se mais de 90% das calcificações alvo foram eliminadas, dados recentes, incluindo ensaios individuais, apoiam a ideia de VAE terapêutica com acompanhamento radiológico, sendo esta conduta, inclusive, apoiada pelo Terceiro Consenso Internacional de Lesões B3.

Ainda que o estudo não compreenda todos os espectros de lesões B3, limitando-se à análise de apenas 4 entidades (HDA, AEP e papilomas com e sem atipia), comparativamente é convergente com o encontrado na literatura. Apesar de apresentar uma amostra satisfatória e que permite uma análise adequada, possui como limitações o fato de ter sido realizada a análise retrospectiva e em uma única instituição.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados revelam que aproximadamente um quarto das biópsias por agulha grossa realizadas em lesões mamárias categorizadas como B3, manifestam-se com malignidade na excisão subsequente. As lesões de potencial maligno incerto da mama (B3), apresentam uma heterogeneidade significativa em relação ao risco de malignidade. Considerando a literatura disponível, nossos dados oferecem um claro respaldo à complexidade biológica das lesões B3 diagnosticadas por meio de biópsia por agulha grossa.

Existem evidências indicativas de que nem todos os pacientes diagnosticados com lesões B3 demandam intervenção cirúrgica imediata; no entanto, é imperativo estabelecer uma correlação radiopatológica meticulosa como requisito prévio para um tratamento preciso. Essa pesquisa endossa a estratégia de categorização das lesões em subgrupos, nos quais a intervenção cirúrgica pode não ser apropriada, ao mesmo tempo em que enfatiza a importância do tratamento cirúrgico para entidades específicas. Tal enfoque estratégico visa otimizar a abordagem terapêutica, reconhecendo a diversidade biológica subjacente às lesões B3.

O desempenho eficaz dessas abordagens requer uma atenção especial por parte das equipes multidisciplinares, as quais empregam critérios histológicos e terminologia diagnóstica para orientar a estratificação de risco e implementar um manejo adequado do paciente. Este papel fundamental desempenhado por elas torna-se crucial no contexto da busca pela precisão no diagnóstico e na tomada de decisões terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- BIANCHI, S. *et al.* Diagnostic concordance in reporting breast needle core biopsies using the B classification-A panel in Italy. **Pathology Oncology Research**, v. 15, n. 4, p. 725–732, 2009.
- BORRELLI, C, *et al.* **NHS Breast Screening Programme Clinical guidance for breast cancer screening assessment (Publication N° 49)**. Public Health England: London, PHE publications gateway number: 2016426, 2016.
- CATANZARITI, F. *et al.* High-risk lesions of the breast: concurrent diagnostic tools and management recommendations. **Insights into Imaging**, v. 12, n. 1, 2021.
- CHIVUKULA, M. *et al.* Clinicopathologic implications of “flat epithelial atypia” in core needle biopsy specimens of the breast. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 131, n. 6, p 802–808, 2009.
- ELFGEN, C. *et al.* Factors Indicating Surgical Excision in Classical Type of Lobular Neoplasia of the Breast. **Breast Care**, p. 1–8, 2021.
- ELFGEN, C. *et al.* Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). **Virchows Archiv: An International Journal of Pathology**, v. 483, n. 1, p. 5–20, 2023.
- EL-SAYED, M. E. *et al.* Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. **Histopathology**, V. 53, n.6, p 650-657, 2008.
- FERRE, R.; KUZMIAK, C. Upgrade rate of percutaneously diagnosed pure flat epithelial atypia: systematic review and meta-analysis of 1,924 lesions. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 122, n. 5, p. 253–262, 2022.
- FORESTER, N. D. *et al.* High risk (B3) breast lesions: What is the incidence of malignancy for individual lesion subtypes? A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 45, n. 4, p. 519–527, 2019.
- GIAQUINTO, A. N. *et al.* Breast Cancer Statistics, 2022. CA: **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 6, 2022.
- HAABAN, A. M.; SHARMA, N. Management of B3 Lesions—Practical Issues. **Current Breast Cancer Reports**, v. 11, n. 2, p. 83–88, 2019.
- HOUSSAMI, N. *et al.* “Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3).” **British journal of cancer**, v.96, n.8, p. 1253-1257, 2007.
- HUNTER, K. *et al.* **The management of R3/B3 breast lesions and resource implications for Breast Radiology**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.radiology.ie/images/Poster_17.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2023.

KUBA, M. G.; BROGI, E. Update on lobular lesions of the breast. **Histopathology**, v. 82, n. 1, p. 36–52, 2022.

LAMBERT, J. *et al.* Long-term MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy results of 600 single-center procedures. **European Radiology**, v. 31, n. 7, p. 4886–4897, 2021.

LI, X. *et al.* Role of breast MRI in predicting histologic upgrade risks in high-risk breast lesions: A review. **European Journal of Radiology**, v. 142, p. 109855, 2021.

ORSARIA, P. *et al.* Heterogeneous risk profiles among B3 breast lesions of uncertain malignant potential. **Tumori**, v. 106, n. 2, p. 115–125, 2020.

PINDER, S. E. *et al.* NHS Breast screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). **Clinical Radiology**, v. 73, n. 8, p. 682–692, 2018.

RAGETH, C. J. *et al.* Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 174, n. 2, p. 279–296, 2018.

RAJAN, S. *et al.* **New patient pathway using vacuum-assisted biopsy reduces diagnostic surgery for B3 lesions.** *Clinical Radiology*, v. 67, n. 3, p. 244–249, 2012.

SALADIN, C. *et al.* Lesions with unclear malignant potential (B3) after minimally invasive breast biopsy: evaluation of vacuum biopsies performed in Switzerland and recommended further management. **Acta radiologica**, v. 57, n. 7, p. 815-821, 2016.

SCHIAFFINO, S. *et al.* Upgrade Rate of Percutaneously Diagnosed Pure Atypical Ductal Hyperplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of 6458 Lesions. **Radiology**, v 294, n 1, p. 76–86, 2020.

SHARMA, N.; WILKINSON, L. S.; PINDER, S. E. The B3 conundrum—the radiologists' perspective. **The British Journal of Radiology**, v. 90, n. 1071, 2017.

TENNANT, S. L. *et al.* Vacuum-assisted excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) - an alternative to surgery in selected cases. **Breast**, v. 17, n. 6, p. 546-549, 2008.

VARGA, Z.; SINN, P.; LEBEAU, A. [B3 lesions of the breast: histological, clinical, and epidemiological aspects: Update]. **Pathologie** (Heidelberg, Germany), v. 44, n. 1, p. 5–16, 2023.

WEIGEL, S. *et al.* Minimal invasive Biopsy Results of “Uncertain malignant Potential” in Digital Mammography Screening: High Prevalence but also High Predictive Value for Malignancy. **Fortschr Röntgenstrahlen**, v. 173, n. 8, p 743-748, 2011.