

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

SERIE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA N° 03-2024

NOVIEMBRE 2024

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA

Guía en Versión Resumida





PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



## **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

Víctor Javier Suárez Moreno  
Presidente Ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Raúl Alonso Timaná Ruiz  
Director  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Karen Viviana Huamán Sánchez  
Subdirectora  
SUBDIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



Subdirección de Guías de Práctica Clínica  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) – Chorrillos  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Esta Guía de Práctica Clínica se desarrolló en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones en Salud Pública (DIGIESP) del Ministerio de Salud, como parte de la priorización de condiciones de salud para la elaboración de guías de práctica clínica de alcance nacional (Resolución Ministerial N° 362-2024-MINSA).

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica- tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de Centro de Evaluación de Tecnología en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## **GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA**

### **Expertos temáticos**

#### **Líder del grupo elaborador de la GPC**

- Jorge Antonio Dunstan Yataco. Médico especialista en Cirugía General y Oncológica. Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### **Expertos clínicos participantes en todas las etapas del desarrollo de la GPC**

- Nelly Rosa Alcántara Velezmoro. Médica especialista en Radiología. Hospital Central FAP “Comandante FAP Médico Juan Benavides Dorich”.
- Sussy Alvis Zuñiga. Médica especialista en Radiología. Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”.
- Mercedes del Pilar Bravo Taxa. Médica especialista en Patología Oncológica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Gabriela Guadalupe Calderón Valencia. Médica especialista en Cirugía Oncológica de Mamas, Tejidos Blandos y Piel. Sociedad Peruana de Mastología.
- Carlos Arturo Castañeda Altamirano. Médico especialista en Oncología Médica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- José Antonio Galarreta Zegarra. Médico especialista en Cirugía General y Oncológica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- María del Carmen Kapsoli Sánchez. Médica especialista en Anatomía Patológica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.
- Rosa Margarita Laimes Yañez. Médica especialista en Radiología. Hospital Nacional Cayetano Heredia.
- Jackeline Narciza Limas Cline de Reiter. Médica especialista en Radiología. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.
- Romano José López Palomino. Médico especialista en Cirugía Oncológica de Mamas, Tejidos Blandos y Piel. Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- Silvia Patricia Neciosup Delgado. Médica especialista en Oncología Médica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Fiorella Belissa Oré Sánchez. Médica especialista en Cirugía Oncológica de Mamas, Tejidos Blandos y Piel. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Centro.
- Lia Pamela Rebaza Vásquez. Médica especialista en Cirugía Oncológica de Mamas, Tejidos Blandos y Piel. Sociedad Peruana de Mastología.
- Edgardo Octaviano Salinas Alva. Médico especialista en Oncología Médica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.
- María Isabel Torres Falen. Médica especialista en Radiología. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Fernando Segundo Valencia Juarez. Médico especialista en Medicina General y Oncológica. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Sur.

#### **Expertos clínicos invitados para el ajuste técnico de la GPC**

- Luz Marina Portugal Rojas. Médica especialista en Radiología. Sociedad Peruana de Radiología.
- Rolig Abad Aliaga Chávez. Médico especialista en Oncología Médica. Director del Centro Editorial del Colegio Médico del Perú.
- Joan Manuel Moreno Lujan. Médico especialista en Oncología Médica. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Norte.

- Gelber Raúl Eguiluz Rodríguez. Médico especialista en Cirugía Oncológica de Mamas, Tejidos Blandos y Piel. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Sur.
- Jesus Alberto Valer Benavides. Médico especialista en Cirugía Oncológica de Mamas, Tejidos Blandos y Piel. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Centro.
- Domingo Antonio Morales Luna. Médico especialista en Anatomía Patológica. Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- Yanet Yesica Arce Villavicencio. Médica especialista en Anatomía Patológica. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Centro.

### **Gestores invitados para el ajuste técnico de la GPC**

- Jessy Lu Chang Chang. Obstetra. Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) - MINSA.
- Christian Alberto Pino Melliz. Enfermero. Magister en Gestión de los Servicios de la Salud. Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Jorge Elías Cabello Gómez. Médico. Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas (GCAA) - EsSalud.

### **Equipo metodológico**

- Stefany Salvador Salvador. Obstetra. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- Aurora Elizabeth Medina Perez. Obstetra. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- Jean Franco Rodriguez Alarcon. Médico. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- Jhoselyn Cavero O'Higgins. Economista. Equipo de Evaluaciones Económicas y Costos de la GPC. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- Stefanny María Huamán Camacho. Economista. Equipo de Evaluaciones Económicas y Costos de la GPC. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- Stefany Sandra Fernandez Ortiz. Economista. Equipo de Evaluaciones Económicas y Costos de la GPC. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

### **Coordinación para el desarrollo de la GPC**

- Ericson Leonardo Gutierrez Ingunza. Médico Gestor en Salud. Coordinador de Gestión. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.
- José Manuel Montes Alvis. Médico. Coordinador Metodológico. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

## REVISORES

### Revisores externos

- Henry Leonidas Gomez Moreno. Médico especialista en Medicina General y Oncología. Doctor en Medicina. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma.
- Rolando Henry Guerra Miller. Médico especialista en Anatomía Patológica. Maestro Latinoamericano de Mastología, Federación Latinoamericana de Mastología. Sociedad Peruana de Mastología. Sociedad Peruana de Cancerología. Asociación Peruana de Patólogos.
- Jorge Luis Huayanay Espinoza. Médico especialista en Radiología. Departamento de Radiodiagnóstico, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Marcia Carrasco Collantes. Médica especialista en Cirugía Oncológica de Mamas, Tejidos Blandos y Piel. Departamento de Oncología, Hospital Santa Rosa.

### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los integrantes del grupo elaborador, así como las personas que participaron en la revisión de este documento, realizaron una declaración de intereses. Todos los participantes declararon no tener conflictos de interés en relación a los aspectos abordados en esta guía.

### FINANCIAMIENTO

La presente Guía de Práctica Clínica fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú (INS). La institución no tuvo ningún papel en la selección de las preguntas de la guía ni en la formulación de las recomendaciones.

**Repositorio de guías de práctica clínica:**

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/217-guias-de-practica-clinica>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú.

**Cita recomendada:**

Instituto Nacional de Salud (Perú). Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Estadaje del Cáncer de Mama en Versión Resumida. Lima: Subdirección de Guías de Práctica Clínica. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, noviembre del 2024. Serie Guías de Práctica Clínica N° 03-2024.

## TABLA DE CONTENIDO

I. LISTA DE PREGUNTAS CLÍNICAS Y RECOMENDACIONES .....	10
I.1 Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC) .	10
I.2 Interpretación de las recomendaciones .....	14
I.3 Flujogramas .....	15
II. GENERALIDADES.....	19
II.1 Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía.....	19
II.2 Objetivo y población de la GPC.....	19
II.3 Usuarios y ámbito de la GPC .....	20
III. MÉTODOS.....	20
III.1 Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG).....	20
III.2 Formulación de preguntas.....	21
III.3 Búsqueda y selección de la evidencia .....	21
III.4 Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos.....	21
III.5 Formulación de las recomendaciones .....	21
III.6 Formulación de consideraciones y buenas prácticas clínicas .....	22
III.7 Revisión por expertos externos .....	22
III.8 Actualización de la GPC.....	23
IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES .....	23
IV.1 Pregunta 1. En mujeres con hallazgos sugestivos de cáncer de mama, ¿se debería realizar mamografía 2D en combinación con ultrasonografía en comparación con mamografía 2D sola para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama? .....	23
IV.2 Pregunta 2. En mujeres con mamas densas y hallazgos sugestivos de cáncer de mama, ¿se debería realizar tomosíntesis en comparación con mamografía 2D para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama?.....	24
IV.3 Pregunta 3. En mujeres con un hallazgo mamario categorizado como BI-RADS 0, ¿se debería realizar resonancia magnética con contraste en comparación con mamografía con contraste para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama? .....	25
IV.4 Pregunta 4. En mujeres con una lesión mamaria sospechosa, palpable o no palpable, y visible mediante ultrasonografía, ¿se debería realizar biopsia con aguja gruesa guiada por ultrasonografía para el diagnóstico de cáncer de mama? .....	26

IV.5	Pregunta 5. En mujeres con una lesión mamaria sospechosa visible mediante mamografía, ¿se debería realizar biopsia asistida por vacío en comparación con biopsia con aguja gruesa para el diagnóstico de cáncer de mama? .....	27
IV.6	Pregunta 6. En mujeres con cáncer de mama invasivo, ¿se debería utilizar la prueba de inmunohistoquímica en comparación con la prueba de hibridación in situ para determinar el estado de HER-2? .....	28
IV.7	Pregunta 7. En mujeres con cáncer de mama invasivo y con sospecha de metástasis axilar por estudios de imagen, ¿se debería realizar biopsia de ganglio linfático axilar guiada por ultrasonografía para determinar compromiso ganglionar? .....	29
V.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA GUÍA EN VERSIÓN RESUMIDA

### I. LISTA DE PREGUNTAS CLÍNICAS Y RECOMENDACIONES

#### I.1 Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
<b>Pregunta 1. En mujeres con hallazgos sugestivos de cáncer de mama, ¿se debería realizar mamografía 2D en combinación con ultrasonografía en comparación con mamografía 2D sola para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama?</b>		
En mujeres con hallazgos sugestivos de cáncer de mama, sugerimos realizar mamografía 2D en combinación con ultrasonografía para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama.  <u>Consideraciones adicionales:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>La ultrasonografía es una herramienta útil en mujeres con sospecha de cáncer de mama, ya que contribuye a mejorar la caracterización de los hallazgos, diferenciando entre lesiones con y sin sospecha de malignidad, y facilita su localización ante la posibilidad de realizar una biopsia.</li> </ul>	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕○○○)
En mujeres con hallazgos sugestivos de cáncer de mama detectados mediante ultrasonografía (BI-RADS 4-5), considerar realizar mamografía antes de proceder a la biopsia, con el fin de identificar posibles lesiones adicionales no visualizadas en la ultrasonografía. Sin embargo, la ausencia de mamografía 2D no debe retrasar la realización de la biopsia de la lesión sospechosa.	BPC	No aplica
En mujeres con hallazgos sugestivos de cáncer de mama detectados mediante mamografía (BI-RADS 4-5), considerar realizar ultrasonografía antes de proceder a la biopsia. No obstante, si los hallazgos de la ultrasonografía no se correlacionan con los obtenidos en la mamografía 2D, esta discrepancia no debe contraindicar la biopsia de la anomalía detectada en la mamografía.	BPC	No aplica
<b>Pregunta 2. En mujeres con mamas densas y hallazgos sugestivos de cáncer de mama, ¿se debería realizar tomosíntesis en comparación con mamografía 2D para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama?</b>		
En mujeres con mamas densas y hallazgos sugestivos de cáncer de mama, sugerimos realizar tomosíntesis para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama.	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕○○○)
En mujeres con densidad mamaria aumentada (categoría C o D) y sospecha de cáncer de mama debido a la presencia de lesiones de tejidos blandos y/o calcificaciones observadas en una mamografía 2D previa, considerar realizar tomosíntesis como método complementario. Esta técnica permite visualizar detalles adicionales que pueden no ser detectables en la	BPC	No aplica

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
mamografía convencional, al reducir la superposición de tejidos en mamas densas. La decisión de solicitar tomosíntesis debe quedar a criterio del médico tratante, en función de las características de cada caso y la disponibilidad de recursos.		
<b>Pregunta 3. En mujeres con un hallazgo mamario categorizado como BI-RADS 0, ¿se debería realizar resonancia magnética con contraste en comparación con mamografía con contraste para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama?</b>		
En mujeres con un hallazgo mamario clasificado como BI-RADS 0, que implique una lesión sospechosa no claramente definida por mamografía y/o ultrasonografía, sugerimos realizar resonancia magnética con contraste para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama.  <u>Consideraciones adicionales:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un hallazgo BI-RADS 0 indica un resultado no concluyente en la evaluación inicial, que suele incluir estudios de imagen como mamografía y ultrasonografía. Esto sugiere la necesidad de realizar pruebas adicionales para esclarecer el diagnóstico.</li> </ul>	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕○○○)
En mujeres con un hallazgo mamario clasificado como BI-RADS 0, que implique una lesión sospechosa no claramente definida por mamografía y/o ultrasonografía, considerar realizar mamografía con contraste como alternativa o complemento a la resonancia magnética para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama, en función de las características de cada caso y la disponibilidad de recursos y personal capacitado.	BPC	No aplica
<b>Pregunta 4. En mujeres con una lesión mamaria sospechosa, palpable o no palpable, y visible mediante ultrasonografía, ¿se debería realizar biopsia con aguja gruesa guiada por ultrasonografía para el diagnóstico de cáncer de mama?</b>		
En mujeres con una lesión mamaria sospechosa, palpable o no palpable, y visible mediante ultrasonografía, sugerimos realizar biopsia con aguja gruesa guiada por ultrasonografía para el diagnóstico de cáncer de mama.	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕○○○)
En mujeres con una lesión mamaria sospechosa, palpable o no palpable y visible mediante ultrasonografía, en caso de no disponer de biopsia con aguja gruesa, considerar métodos alternativos de biopsia. La elección del método debe ser determinada por el médico tratante, considerando factores como las características de la lesión y los recursos disponibles.	BPC	No aplica
<b>Pregunta 5. En mujeres con una lesión mamaria sospechosa visible mediante mamografía, ¿se debería realizar biopsia asistida por vacío en comparación con biopsia con aguja gruesa para el diagnóstico de cáncer de mama?</b>		
En mujeres con lesión sospechosa visible mediante mamografía, sugerimos realizar biopsia asistida por vacío o biopsia con aguja gruesa para el diagnóstico de cáncer de mama.  <u>Consideraciones adicionales:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La biopsia asistida por vacío o la biopsia con aguja gruesa debe realizarse con el método de guía más adecuado, como ultrasonografía, estereotaxia o</li> </ul>	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕○○○)

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
resonancia magnética, según las características de la lesión y los recursos disponibles.		
En mujeres con microcalcificaciones visibles en mamografía, considerar realizar biopsia asistida por vacío guiada por estereotaxia para una mejor caracterización de la lesión.	BPC	No aplica
En mujeres con microcalcificaciones visibles en mamografía, en caso de no contar con disponibilidad de biopsia asistida por vacío guiada por estereotaxia, considerar realizar la biopsia quirúrgica con localización por arpón para la evaluación de las microcalcificaciones.	BPC	No aplica
<b>Pregunta 6. En mujeres con cáncer de mama invasivo, ¿se debería utilizar la prueba de inmunohistoquímica en comparación con la prueba de hibridación in situ para determinar el estado de HER-2?</b>		
En mujeres con cáncer de mama, sugerimos utilizar la prueba de inmunohistoquímica (IHQ) para determinar el estado de HER-2.	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕○○)
En mujeres con cáncer de mama con un resultado 2+ (inequívoco o indeterminado) en la prueba de inmunohistoquímica (IHQ), considerar realizar una prueba confirmatoria de hibridación in situ (HIS).	BPC	No aplica
En mujeres con cáncer de mama, considerar la evaluación del estado de HER-2, receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y el índice de proliferación Ki-67 para determinar el subtipo molecular.	BPC	No aplica
En mujeres con cáncer de mama con resultado inequívoco o indeterminado en la prueba de hibridación in situ (HIS), considerar seguir las consideraciones de consenso de expertos, que incluyen la revisión de la muestra, repetición de la prueba en otra sección del tumor, uso de pruebas complementarias o consulta con un patólogo especializado, e involucrar al equipo de oncología médica para discutir los resultados y tomar decisiones clínicas sobre el tratamiento si el estado de HER-2 sigue siendo incierto.	BPC	No aplica
<b>Pregunta 7. En mujeres con cáncer de mama invasivo y con sospecha de metástasis axilar por estudios de imagen, ¿se debería realizar biopsia de ganglio linfático axilar guiada por ultrasonografía para determinar compromiso ganglionar?</b>		
En mujeres con cáncer de mama invasivo y sospecha de metástasis axilar por estudios de imagen, sugerimos realizar biopsia de ganglio linfático axilar guiada por ultrasonografía para determinar el compromiso ganglionar. <u>Consideraciones adicionales:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>La biopsia del ganglio linfático axilar puede realizarse utilizando aguja gruesa (BAG) o aspiración con aguja fina (BAAF).</li> <li>La elección entre estos métodos debe ser determinada por el médico tratante, considerando factores como el tamaño y las características ecográficas del ganglio, así como la disponibilidad de recursos.</li> </ul>	Recomendación condicional a favor	Muy Baja (⊕○○○)

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
En mujeres con cáncer de mama y axila clínicamente negativa, definida por la ausencia de ganglios palpables en el examen físico, considerar realizar biopsia percutánea (BAAF o BAG) guiada por ultrasonografía si se identifica un ganglio linfático axilar sospechoso clasificado como tipo 4 o 5 en la clasificación de Bedi, lo que indica características sugestivas o altamente sugestivas de malignidad.	BPC	No aplica
<b>Metástasis a distancia</b>		
En mujeres con cáncer de mama, considerar descartar enfermedad metastásica a distancia en pacientes que presenten alguna de las siguientes características: <p><b>Características Tumorales:</b></p> Biología tumoral agresiva, definida por al menos una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores de alto grado histológico</li> <li>• Ausencia de expresión de receptores hormonales de estrógeno (ER) y progesterona (PR)</li> <li>• HER-2 positivo (confirmado)</li> <li>• Triple negativo: ausencia de expresión de ER, PR y HER-2</li> <li>• Alto índice de proliferación Ki-67</li> <li>• Mutaciones genéticas de alta penetrancia, como BRCA1 o BRCA2</li> <li>• Tumor primario de tamaño <math>\geq 5</math> cm</li> </ul> <p><b>Historia Clínica y Examen Físico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estatus premenopáusico</li> <li>• Nódulos axilares positivos</li> <li>• Síntomas clínicos sugestivos de metástasis a distancia según la valoración clínica del médico tratante (ej., dolor óseo, disfunción orgánica)</li> </ul> <p><b>Resultados de Laboratorio:</b></p> Los siguientes resultados de laboratorio se consideran sugestivos de metástasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevación de CA 15.3 y CEA.</li> <li>• Elevación de fosfatasa alcalina</li> <li>• Hipercalcemia</li> <li>• Elevación de TGO, TGP y bilirrubina</li> <li>• Elevación de LDH</li> </ul>	BPC	No aplica
En mujeres con cáncer de mama y sospecha de metástasis a distancia, considerar la indicación de una o más de los siguientes estudios de imagen, de acuerdo con los recursos disponibles y según la valoración del médico tratante, basada en los hallazgos de la historia clínica, examen físico, resultados de laboratorio y características del tumor, sin que ello retrase el manejo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomografía computarizada con contraste o resonancia magnética con contraste de cerebro.</li> <li>• Tomografía computarizada con contraste de tórax.</li> </ul>	BPC	No aplica

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomografía computarizada con contraste o resonancia magnética con contraste de abdomen y pelvis.</li> <li>• Gammagrafía ósea o centellografía ósea para evaluar compromiso óseo.</li> </ul>		

## I.2 Interpretación de las recomendaciones

### ¿Cómo interpretar la fuerza y dirección de una recomendación?

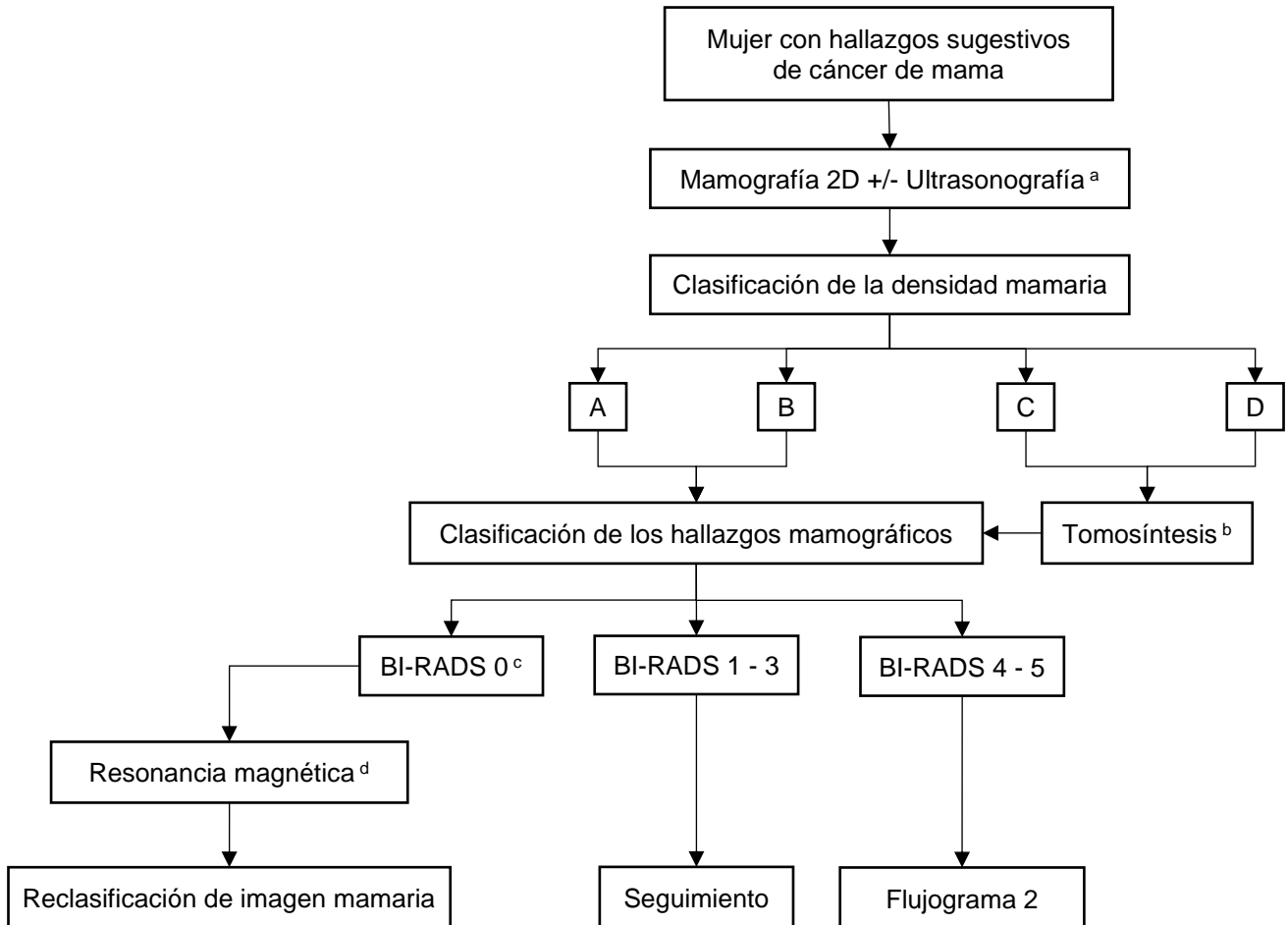
Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe aplicarse en todos o casi todos los casos, excepto en situaciones puntuales y justificadas. Por lo general, este tipo de recomendación se emite cuando los beneficios de una intervención superan ampliamente a los daños. Se usó el término <b>“Recomendamos”</b>
Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación es adecuada en la mayoría de los casos, pero implica que la decisión debe ser individualizada. Por lo general, esto puede depender de factores como el contexto clínico, las preferencias del paciente, la disponibilidad de recursos, entre otros criterios relevantes. Se usó el término <b>“Sugerimos”</b>

### ¿Cómo interpretar la certeza de la evidencia de una recomendación?

Certeza de la evidencia de la recomendación	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

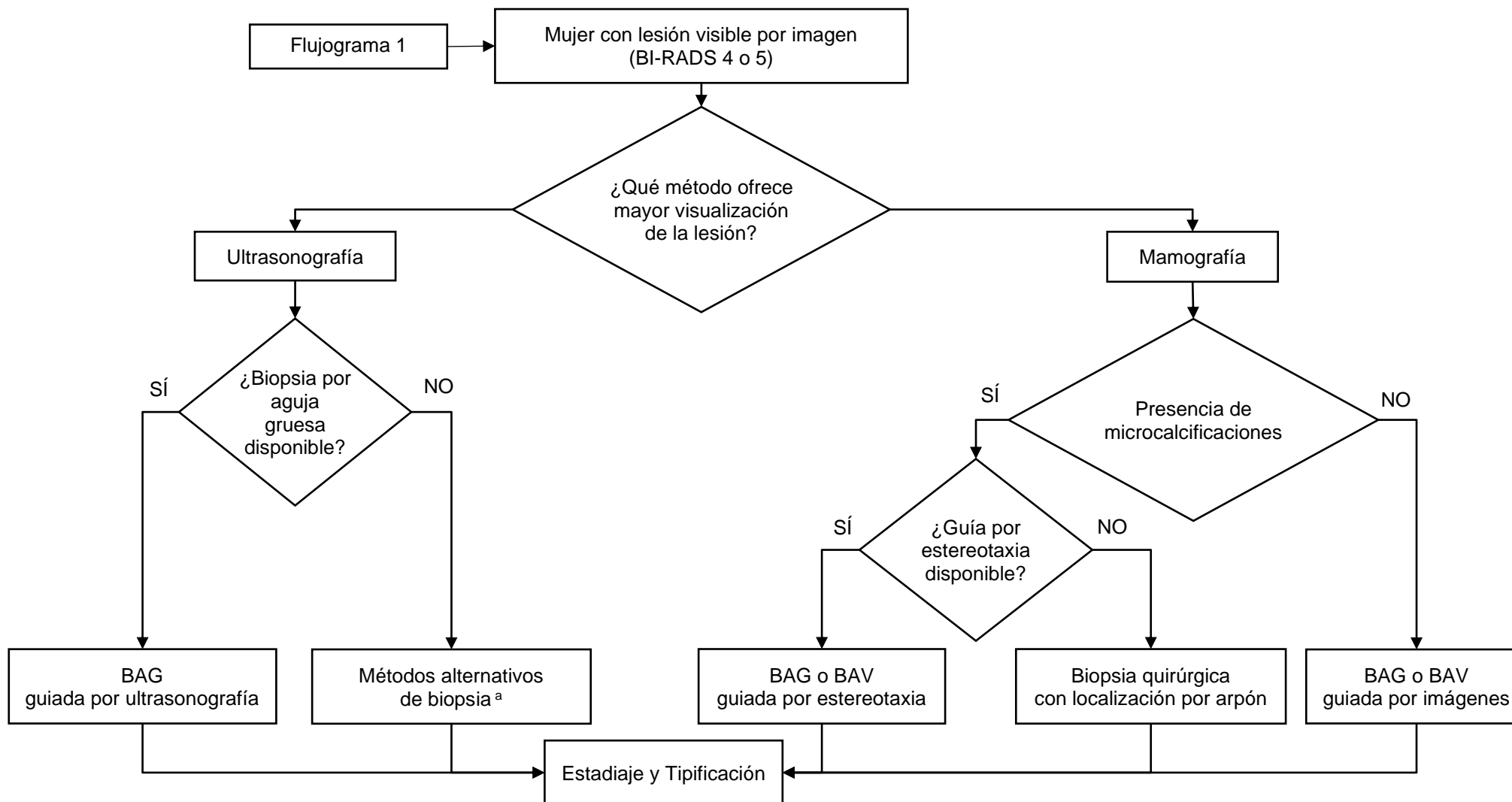
### I.3 Flujogramas

#### I.3.1 Flujograma 1: Estudios de imagen para el diagnóstico de cáncer de mama



- La ausencia de mamografía 2D no debe retrasar la realización de la biopsia de la lesión sospechosa.
- Considerar realizar tomosíntesis como método complementario. La decisión de solicitar tomosíntesis debe quedar a criterio del médico tratante, en función de las características de cada caso y la disponibilidad de recursos.
- Un hallazgo BI-RADS 0 indica un resultado no concluyente en la evaluación inicial. En mujeres con un hallazgo mamario clasificado como BI-RADS 0, que implique una lesión sospechosa no claramente definida por mamografía y/o ultrasonografía, sugerimos realizar resonancia magnética.
- Considerar realizar mamografía con contraste como alternativa o complemento a la resonancia magnética para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama, en función de las características de cada caso y la disponibilidad de recursos y personal capacitado.

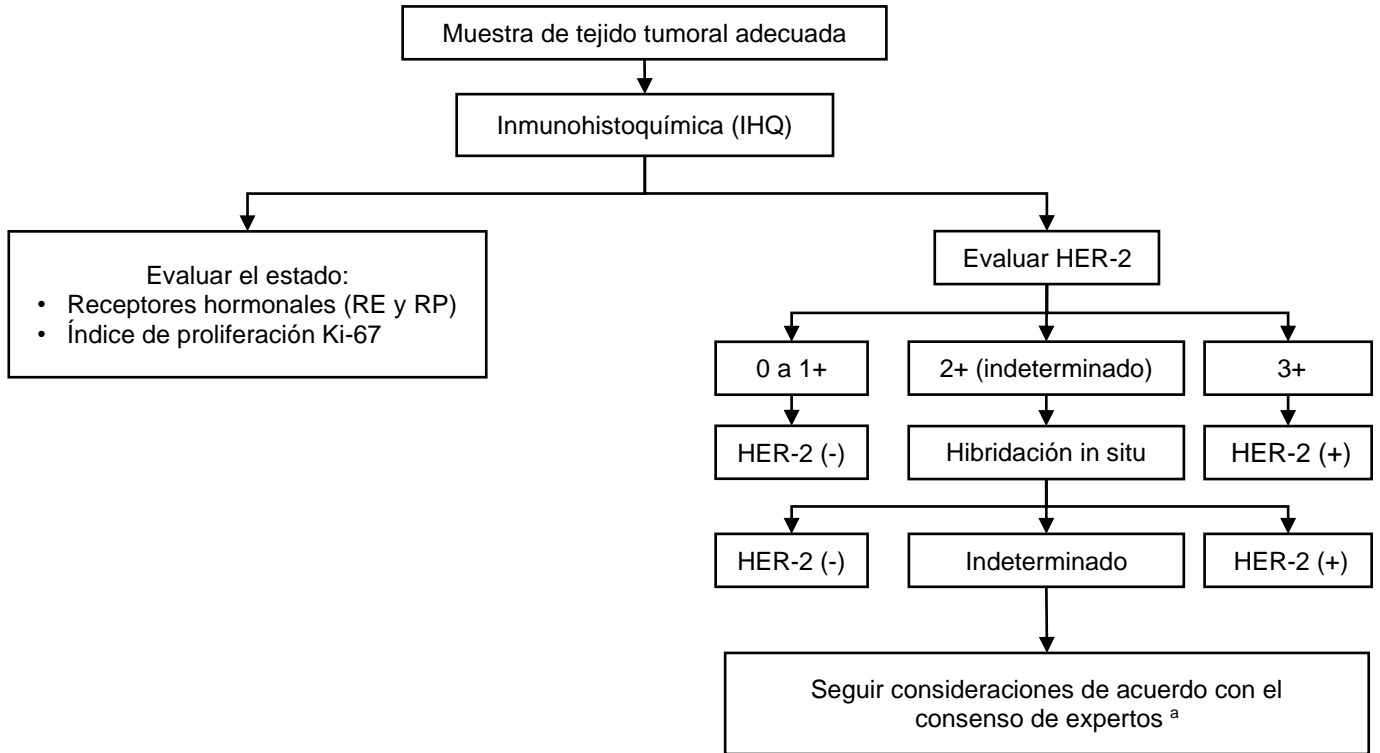
### I.3.2 Flujograma 2: Biopsia para el diagnóstico de cáncer de mama



**BAV:** biopsia asistida al vacío; **BAG:** biopsia con aguja gruesa

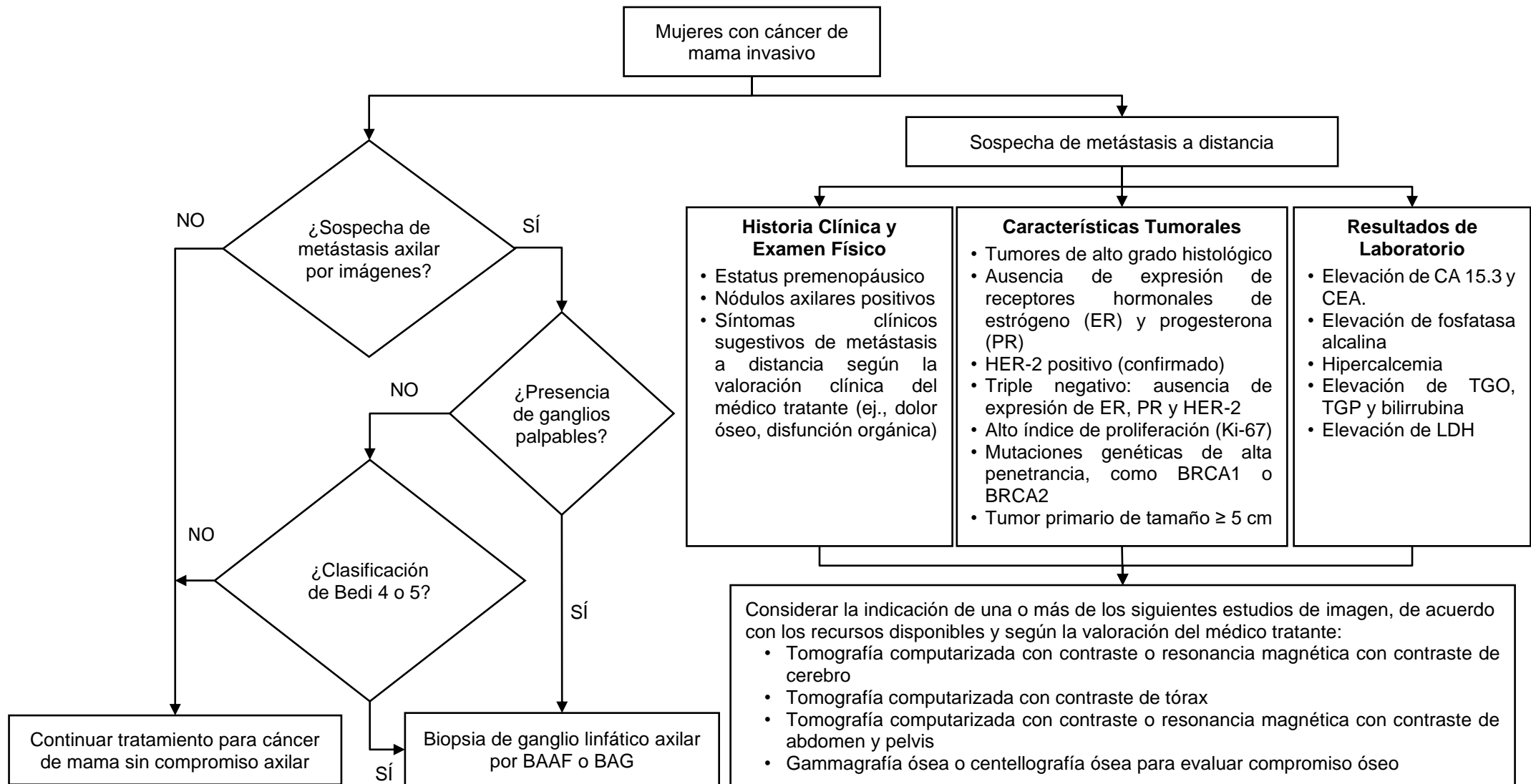
a. En caso de no disponer de biopsia con aguja gruesa, considerar métodos alternativos de biopsia. La elección del método de biopsia debe ser determinada por el médico tratante considerando factores como las características de la lesión y recursos disponibles.

### I.3.3 Flujoograma 3: Tipificación molecular de la biopsia en cáncer de mama invasivo



a. Las consideraciones incluyen la revisión de la muestra, repetición de la prueba en otra sección del tumor, uso de pruebas complementarias o consulta con un patólogo especializado, e involucrar al equipo de oncología médica para discutir los resultados.

### I.3.4 Flujograma 4: Evaluación de metástasis en cáncer de mama invasivo



## II. GENERALIDADES

### II.1 Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El cáncer de mama es un gran problema de salud pública a nivel mundial y ha representado, en los últimos años, una incidencia de casos de 2.12 millones y 674 000 muertes (1), siendo entre las mujeres una de las principales causas de mortalidad (2). En América Latina y el Caribe, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sugiere que, el cáncer de mama representa el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer (3,4). En el Perú, en 2019, se reportaron 1391 nuevos casos, y las regiones del país que presentaron mayor incidencia fueron Lima, Callao, Arequipa, La Libertad y Piura (5). Dada la alta prevalencia en mujeres, en el 2021 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó la Iniciativa Global contra el Cáncer de Mama (GBCI, por sus siglas en inglés, *The Global Breast Cancer Initiative*) que se propuso reducir la mortalidad por cáncer de mama en un 2.5% anual durante 20 años basándose en tres pilares principales: promoción de la salud para la detección temprana, diagnóstico oportuno y manejo integral (6).

En ese sentido, el diagnóstico oportuno y adecuado constituye un elemento clave en la lucha contra el cáncer de mama. El aumento considerable de los casos de cáncer de mama a nivel mundial podría estar relacionado con los cambios en el estilo de vida de las mujeres (7–9), pero, también, puede atribuirse a un diagnóstico más temprano y oportuno (10). Asimismo, el diagnóstico precoz también ha tenido impacto en la supervivencia de las pacientes diagnosticadas, disminuyendo el riesgo promedio de mortalidad (11,12).

En el Perú la mortalidad por cáncer de mama ha presentado variación entre las regiones. Se ha observado una tendencia a la disminución en la costa, incremento en la sierra, y mientras que la selva se ha mantenido estable a lo largo de los años (13). El diagnóstico de cáncer de mama ha mejorado considerablemente en algunos hospitales gracias al avance de las técnicas de diagnóstico y los estudios por imágenes (14). Además, la detección temprana y oportuna del cáncer de mama en países de ingresos medios, como el Perú, representaría un ahorro para los programas nacionales de control de la enfermedad, especialmente en aquellas mujeres en grupos etarios de mayor riesgo (15).

Por consiguiente, el diagnóstico y estadiaje de cáncer de mama, realizado de manera oportuna y adecuada impactaría significativamente en la salud y la calidad de vida de las mujeres. El Ministerio de Salud del Perú ha incluido al cáncer de mama como una de las condiciones clínicas priorizadas para la elaboración de guías de práctica clínica, a fin de establecer recomendaciones basadas en evidencia. Por consiguiente, el Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) desarrolló una Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Estadiaje de Cáncer de Mama.

### II.2 Objetivo y población de la GPC

#### Objetivo

Brindar a los profesionales de salud recomendaciones informadas en la evidencia para la toma de decisiones en el diagnóstico y estadiaje del cáncer de mama en mujeres que acuden a los establecimientos de salud.

## Población diana

Mujeres con sospecha de cáncer de mama, con o sin tamizaje de cáncer de mama previo.

## II.3 Usuarios y ámbito de la GPC

### Usuarios de la GPC

La guía está dirigida a todo el personal de salud que tenga a su cargo la atención en diagnóstico y estadiaje de cáncer de mama: médicos generales, oncólogos médicos, cirujanos oncólogos, gineco-obstetras, internistas, u otro profesional de la salud, así como profesionales gestores responsables de tomar decisiones a nivel institucional, regional o nacional, con el fin de facilitar el proceso de implementación.

### Ámbito de aplicación

La presente guía de práctica clínica tiene como ámbito de aplicación los establecimientos de salud de las Redes Integradas de Salud (RIS), de las Direcciones Regionales de Salud, de las Gerencias Regionales de Salud o las que hagan sus veces a nivel regional, que realicen diagnóstico con confirmación anátomo – patológica y/o estadiaje de cáncer de mama. Así mismo, servirá como referente para los demás establecimientos de salud del Seguro Social de Salud (EsSalud), de las Instituciones Armadas, de la Policía Nacional del Perú, así como para los establecimientos de salud privados y otros prestadores que brinden atenciones de salud en todo el país.

### Aspectos no cubiertos

La presente guía no cubre procesos de tamizaje, tratamiento o recuperación del cáncer de mama.

### Procedimiento a estandarizar

**Nombre:** Diagnóstico de Cáncer de Mama (Neoplasia de la mama)

**Código CIE-10:** C50.91 Neoplasia maligna de localización no especificada de mama femenina.

## III. MÉTODOS

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión extensa, la cual puede descargarse del repositorio de guías de práctica clínica del Instituto Nacional de Salud del Perú

(<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/217-guias-de-practica-clinica>). En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

### III.1 Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG)

Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos y médicos especialistas en cirugía oncológica, radiológica, patología, cirugía general y oncología médica.

### III.2 Formulación de preguntas

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 7 preguntas clínicas (**Tabla 1**), cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (o *outcomes*) de interés.

### III.3 Búsqueda y selección de la evidencia

Para cada pregunta PICO, durante el 2024, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed, Embase y CENTRAL) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable según el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II (AMSTAR II)* (16), se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

### III.4 Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia siguiendo la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*.

Asimismo, se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró que la incidencia del desenlace en el grupo control fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

### III.5 Formulación de las recomendaciones

El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, usando los marcos *Evidence to Decision (EtD)* de la metodología GRADE (17,18). Para ello, se tuvo en consideración: precisión diagnóstica, magnitud de los beneficios, magnitud de los daños, certeza global de la evidencia, valoración de los desenlaces, balance de los beneficios/daños, uso de recursos, aceptabilidad y factibilidad; para las pruebas diagnósticas evaluadas. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG, por consenso o por mayoría simple, formuló cada recomendación, asignándole una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja) (17) (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación**

Enunciado	Significado
Certeza de la evidencia del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. "Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>estamos seguros que ...</b> "
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente

	diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>probablemente ...</b> ”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>podría ser que ...</b> ”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>la evidencia es muy incierta sobre ...</b> ”
Certeza de la evidencia de una recomendación	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe aplicarse en todos o casi todos los casos, excepto en situaciones puntuales y justificadas. Por lo general, este tipo de recomendación se emite cuando los beneficios de una intervención superan ampliamente a los daños.  Se usó el término “ <b>Recomendamos</b> ”
Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación es adecuada en la mayoría de los casos, pero implica que la decisión debe ser individualizada. Por lo general, esto puede depender de factores como el contexto clínico, las preferencias del paciente, la disponibilidad de recursos, entre otros criterios relevantes.  Se usó el término “ <b>Sugerimos</b> ”

### III.6 Formulación de consideraciones y buenas prácticas clínicas

El GEG formuló consideraciones y/o buenas prácticas clínicas (BPC), para las cuales no se efectuó una evaluación de la certeza de la evidencia ni se aplicó el marco EtD, y que usualmente se argumentaron en base a evidencia indirecta, experiencia clínica o a adopciones de otras guías o protocolos (19,20) (**Tabla 1**). Además, se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones consideraciones y/o BPC de la GPC.

### III.7 Revisión por expertos externos

La presente GPC fue revisada en reuniones con especialistas representantes de otras instituciones, y tomadores de decisiones del MINSA. Asimismo, su versión extensa fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión (mencionados en la

sección de agradecimientos). Cuando fue pertinente, el GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

### III.8 Actualización de la GPC

La presente GPC tiene una vigencia de cinco años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión.

## IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

La presente GPC abordó 7 preguntas clínicas, y se formularon 7 recomendaciones condicionales, 13 puntos de buena práctica clínica (BPC) y 4 flujogramas (**Tabla 1, Flujogramas 1-4**).

### IV.1 Pregunta 1. En mujeres con hallazgos sugestivos de cáncer de mama, ¿se debería realizar mamografía 2D en combinación con ultrasonografía en comparación con mamografía 2D sola para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama?

**Evidencia:** Se realizó una búsqueda de *novo*. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. Se halló la RS de Getu FT et al 2023 (21) que evaluó la exactitud diagnóstica de la mamografía 2D y de la ultrasonografía (no en combinación); para fines de la PICO se decidió considerar los datos de exactitud diagnóstica de la mamografía 2D. En ausencia de RS que evalúen exactitud diagnóstica de la mamografía 2D en combinación con ultrasonografía se decidió realizar una búsqueda de estudios primarios. En esta búsqueda se encontró siete estudios (22–28).

**Beneficios:** Considerando la prevalencia de cáncer de mama de 22.6%, si a 100 mujeres se les realiza mamografía 2D + ultrasonografía en lugar de sólo realizar mamografía 2D, podría ser que 02 mujeres más sean correctamente clasificadas como enfermas (positivo para cáncer de mama) y se procedería a realizar biopsia e inicio de tratamiento (terapia neoadyuvante, cirugía según su clasificación TNM), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en algunas de ellas se reduciría la progresión de la enfermedad y mortalidad. Además, podría ser que las mujeres que hayan sido correctamente clasificadas como sanas (negativo para cáncer de mama) sean similares, aunque la evidencia es incierta. El GEG consideró que los beneficios de realizar mamografía 2D + ultrasonografía son moderados respecto al comparador (debido a la ventaja presentada para los resultados VP, VN y las consecuencias respecto a la progresión de la enfermedad y mortalidad). A pesar de que la evidencia presentada sea incierta, consideran que los desenlaces finales son de relevancia clínica y que los resultados pueden mejorar cuando los operadores son especialistas en realizar ultrasonografía mamaria.

**Daños:** Considerando la prevalencia de cáncer de mama de 22.6%, si a 100 mujeres se les realiza ultrasonografía + mamografía 2D en lugar de sólo realizar mamografía 2D, podría ser que 02 mujeres menos sean incorrectamente clasificadas como sanas (negativo para cáncer de mama). Consecuentemente, habría menos mujeres que presenten la progresión de la enfermedad o mortalidad por demora en el diagnóstico. Además, podría ser que las mujeres que hayan sido incorrectamente clasificadas como enfermas (positivo para cáncer de mama) sean similares, aunque la evidencia es incierta. El GEG consideró que los daños de realizar mamografía 2D + ultrasonografía son triviales respecto al comparador (debido a que podría haber una ventaja al detectar

menos FN). Además, a pesar de que la evidencia presentada sea incierta, consideran que no se añaden otras complicaciones directas como resultado de agregar la ultrasonografía a la mamografía.

**Recomendación:** El GEG considera que los beneficios de añadir ultrasonografía a la mamografía se consideraron moderados (podría incrementar los resultados verdaderos positivos y así disminuir la progresión de la enfermedad o mortalidad); y los daños se consideraron triviales (habría menos resultados falsos negativos, menos mujeres que presentarían la progresión de la enfermedad o mortalidad por demora en el diagnóstico). Asimismo, los costos de incorporar la ultrasonografía serían insignificantes considerando los beneficios de su uso. Por lo tanto, se decidió emitir una recomendación **a favor** de añadir la ultrasonografía a la mamografía 2D. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, y teniendo en cuenta que se hizo una comparación indirecta para evaluar los desenlaces de interés se consideró esta recomendación como **condicional**.

**Consideraciones adicionales:** El panel considera que la ultrasonografía es útil en mujeres con sospecha de cáncer de mama, ya que puede mejorar la caracterización de los hallazgos, ayudando a diferenciar entre lesiones sospechosas y no sospechosas de malignidad, y facilitando su localización para la biopsia.

#### **IV.2 Pregunta 2. En mujeres con mamas densas y hallazgos sugestivos de cáncer de mama, ¿se debería realizar tomosíntesis en comparación con mamografía 2D para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama?**

**Evidencia:** Se realizó una búsqueda de novo. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. En ausencia de RS que evalúen la exactitud diagnóstica de la tomosíntesis y la compare con la exactitud diagnóstica de la mamografía 2D, se decidió realizar una búsqueda de estudios primarios. En esta búsqueda se encontró un estudio (29).

**Beneficios:** Considerando la prevalencia de cáncer de mama de 22.6%, si a 100 mujeres se les realiza tomosíntesis en lugar de Mamografía 2D, podría ser que 03 mujeres más sean correctamente clasificadas como enfermas (positivo para cáncer de mama) y se procedería a realizar biopsia, aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en algunas de ellas, se reduciría la progresión de la enfermedad o mortalidad. Además, podría ser que las mujeres que hayan sido correctamente clasificadas como sanas (negativo para cáncer de mama) sean similares, aunque la evidencia es incierta. El GEG consideró que los beneficios de realizar tomosíntesis son moderados respecto al comparador (debido a la ventaja presentada para los resultados VP y a las consecuencias respecto a la progresión de la enfermedad y mortalidad). Aunque la evidencia presentada sea incierta, consideran que los beneficios son moderados.

**Daños:** Considerando la prevalencia de cáncer de mama de 22.6%, si a 100 mujeres se les realiza tomosíntesis en lugar de mamografía 2D, podría ser que 03 mujeres menos sean incorrectamente clasificadas como sanas (negativo para Cáncer de mama), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, habría menos mujeres que presenten la progresión de la enfermedad o mortalidad por demora en el diagnóstico. Además, podría ser que las mujeres que hayan sido incorrectamente clasificadas como enfermas (positivo para cáncer de mama) sean similares, aunque la evidencia es incierta. El GEG consideró que los daños de realizar tomosíntesis son pequeños respecto al comparador (debido al menor número de resultados FN, a la no diferencia

significativa de resultados FP, y a las menores consecuencias desfavorables respecto a la progresión de la enfermedad y mortalidad, debido a la demora en el diagnóstico). Además, a pesar de que la evidencia presentada sea incierta, consideran que los daños son menores y que no se añaden otras complicaciones directas como resultado del uso de tomosíntesis comparado con el uso de mamografía 2D para diagnóstico de cáncer de mama en la población especificada.

**Recomendación:** El GEG tomó en cuenta que los beneficios de realizar tomosíntesis se consideraron moderados (podría incrementar los resultados verdaderos positivos y así disminuir la progresión de la enfermedad o mortalidad); y que los daños se consideraron pequeños (habría menos resultados falsos negativos, menos mujeres que presentarían la progresión de la enfermedad o mortalidad por demora en el diagnóstico). Asimismo, probablemente sí sería aceptable por el personal de salud y las pacientes, y sí sería factible su implementación, a pesar de que los costos se consideraron moderados. Por lo tanto, se decidió emitir una recomendación **a favor** del uso de la tomosíntesis para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, y teniendo en cuenta que se hizo una comparación directa para evaluar los desenlaces de interés, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

### IV.3 Pregunta 3. En mujeres con un hallazgo mamario categorizado como BI-RADS 0, ¿se debería realizar resonancia magnética con contraste en comparación con mamografía con contraste para el diagnóstico presuntivo de cáncer de mama?

**Evidencia:** Se procedió a realizar una búsqueda de novo. De forma que, se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios de exactitud diagnóstica (estudios observacionales). De manera que, se identificó la RS Gelardi F. et al 2022 (30) que evaluó la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética con contraste y la mamografía con contraste

**Beneficios:** Considerando la prevalencia de cáncer de mama de 22.6%, si a 100 mujeres se les realiza resonancia magnética con contraste (RM C/C) en lugar de realizar mamografía con contraste (MMG C/C), podría ser que igual número de mujeres sean correctamente clasificadas como enfermas con cualquiera de los dos procedimientos (positivo para cáncer de mama) y se procedería a realizar biopsia e inicio de tratamiento (terapia neoadyuvante, cirugía según su clasificación TNM), aunque la evidencia es incierta. Además, podría ser que 10 mujeres menos hayan sido correctamente clasificadas como sanas (negativo para cáncer de mama) y se procedería a no realizar biopsia, ni inicio de tratamiento (terapia neoadyuvante, cirugía según su clasificación TNM), en perjuicio de la paciente, aunque la evidencia es incierta. El GEG consideró, por mayoría simple, que los beneficios de realizar la resonancia magnética son moderados con respecto a la mamografía con contraste (a pesar de que la sensibilidad es igual en ambas pruebas y la diferencia de los verdaderos positivos fue cero, además, los verdaderos negativos fueron 10 menos en la prueba de intervención con respecto al comparador).

**Daños:** Considerando la prevalencia de cáncer de mama de 22.6%, si a 100 mujeres se les realiza RM C/C en lugar de realizar MMG C/C, podría ser que igual número de mujeres sean incorrectamente clasificadas como sanas con cualquiera de los dos procedimientos (negativo para cáncer de mama) y se procedería a no realizar biopsia, ni inicio de tratamiento (terapia neoadyuvante, cirugía según su clasificación TNM), aunque la evidencia es incierta. Además, podría ser que 10 mujeres más hayan sido incorrectamente clasificadas como enfermas y se procedería a realizar biopsia no

necesaria, con los consiguientes eventos adversos del procedimiento per se. El GEG consideró que los daños de realizar resonancia magnética con contraste son pequeños respecto al comparador (a pesar de que la resonancia magnética tiene 10 más falsos positivos tendiendo al sobrediagnóstico), aunque, la calidad de la evidencia fue considerada muy baja, por lo tanto, el GEG considero que la magnitud real de los daños podría ser distinta a la reportada. Por otro lado, se consideró como posibles efectos adversos para ambas pruebas: a) insuficiencia renal aguda por contraste, b) reacción alérgica al contraste. La fibrosis sistémica nefrogénica solo fue considerada como complicación de la resonancia magnética con contraste y las complicaciones relacionadas con la administración intravenosa fueron solo consideradas para la mamografía con contraste.

**Recomendación:** El GEG tomó en cuenta que los beneficios de realizar resonancia magnética con contraste se consideraron moderados (el resultado de verdaderos positivos es similar a la mamografía con contraste y habría disminución de la progresión de la enfermedad o mortalidad, aunque también habría menos verdaderos negativos); y los daños se consideraron pequeños (habría más resultados falsos positivos, lo cual podría conllevar a presentar eventos adversos por procedimientos innecesarios aunque la evidencia es incierta, por lo que, el GEG considero que la magnitud real de los daños podría ser distinta a la reportada). Asimismo, los costos de implementar la resonancia magnética con contraste serían moderados. Por lo tanto, se decidió emitir una recomendación **a favor** de la resonancia magnética con contraste. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, a pesar de que se hizo una comparación directa para evaluar los desenlaces de interés se consideró esta recomendación como **condicional**.

#### IV.4 Pregunta 4. En mujeres con una lesión mamaria sospechosa, palpable o no palpable, y visible mediante ultrasonografía, ¿se debería realizar biopsia con aguja gruesa guiada por ultrasonografía para el diagnóstico de cáncer de mama?

**Evidencia:** Se realizó una búsqueda de *novo*. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. En ausencia de RS que evalúen la exactitud diagnóstica de la biopsia de aguja gruesa guiada por ultrasonografía en esta población, se decidió realizar una búsqueda de estudios primarios. En esta búsqueda se encontró cinco estudios que respondían a la pregunta PICO (31–35)

**Beneficios:** Considerando la prevalencia de cáncer de mama de 22.6%, si a 100 mujeres se les realiza biopsia de aguja gruesa guiada por ultrasonografía (BAG-US), Podría ser que 22 mujeres sean correctamente clasificadas como enfermas (positivo para cáncer de mama) y se procedería a iniciar tratamiento (cirugía según su clasificación TNM), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en algunas de ellas, se reduciría la progresión de la enfermedad y/o la mortalidad. Además, podría ser que 76 mujeres sean correctamente clasificadas como sanas (negativo para cáncer de mama), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en ellas se evitaría el riesgo de eventos adversos y complicaciones por los procedimientos innecesarios del tratamiento del cáncer. El GEG consideró que los beneficios de realizar BAG-US son moderados, debido a la ventaja presentada para los resultados de VP y VN, y a las consecuencias respecto a la progresión de la enfermedad y mortalidad. A pesar de que la evidencia presentada sea incierta, consideran que los beneficios son moderados.

**Daños:** Considerando la prevalencia de cáncer de mama de 22.6%, si a 100 mujeres se les realiza BAG-US, podría ser que 1 mujer sea incorrectamente clasificada como sana (negativo para cáncer de mama) y se procedería a no iniciar tratamiento (cirugía

según su clasificación TNM), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en ella se presentaría la progresión de la enfermedad y/o mortalidad, por la demora en el diagnóstico. Además, podría ser que 1 mujer sea incorrectamente clasificada como enferma (positivo para cáncer de mama), y se procedería a iniciar tratamiento (cirugía según su clasificación TNM) innecesario, aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en ella se presentaría eventos adversos y complicaciones por los procedimientos innecesarios del tratamiento del cáncer. El GEG consideró que los daños de realizar BAG-US son pequeños, debido a los resultados presentados de FN y FP, a las complicaciones presentadas, y a la reducida posibilidad de consecuencias desfavorables respecto a la progresión de la enfermedad y mortalidad (debido a la demora en el diagnóstico). A pesar de que la evidencia presentada sea incierta, consideran que los daños son menores y que no se añaden otras complicaciones directas como resultado del uso de la biopsia de aguja gruesa guiada por ultrasonografía para el diagnóstico de cáncer de mama en la población especificada.

**Recomendación:** El GEG consideró que tomando en cuenta que realizar BAG-US podría brindarnos un número considerable de resultados verdaderos positivos y un número mínimo de resultados falsos negativos, consecuentemente, el diagnóstico sería oportuno. Asimismo, probablemente sí sería aceptable por el personal de salud y las pacientes, y probablemente sí sería factible su implementación, a pesar de haberse considerado como costos moderados. Por lo tanto, el GEG decidió emitir una recomendación **a favor** del uso de la BAG-US para el diagnóstico de cáncer de mama. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja para evaluar los desenlaces de interés, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

#### IV.5 Pregunta 5. En mujeres con una lesión mamaria sospechosa visible mediante mamografía, ¿se debería realizar biopsia asistida por vacío en comparación con biopsia con aguja gruesa para el diagnóstico de cáncer de mama?

**Evidencia:** Se realizó una búsqueda de novo. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. Se halló la RS de Yu et al 2010 (36) que evaluaba la exactitud diagnóstica de la biopsia con sistema de aspiración al vacío. En ausencia de RS que evalúen exactitud diagnóstica de la biopsia por aguja gruesa (guiada por tomosíntesis o esterotaxia), se decidió realizar una búsqueda de estudios primarios. En esta búsqueda se encontró cinco estudios (37–41).

**Beneficios:** Considerando la prevalencia de cáncer de mama de 22.6%, si a 100 mujeres se les realiza BAV en lugar de BAG, podría ser que 02 mujeres más sean correctamente clasificadas como enfermas (positivo para cáncer de mama) y se procedería a iniciar tratamiento (cirugía según su clasificación TNM), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en algunas de ellas se reduciría la progresión de la enfermedad o la mortalidad. Además, podría ser que 01 mujer más sea correctamente clasificada como sana (negativo para cáncer de mama), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en algunas de ellas se evitaría el riesgo de eventos adversos y complicaciones por los procedimientos del tratamiento del cáncer. El GEG consideró que los beneficios de realizar BAV son pequeños respecto al comparador (debido a la ventaja presentada para los resultados VP, VN y las consecuencias respecto a la progresión de la enfermedad y mortalidad).

**Daños:** Considerando la prevalencia de cáncer de mama de 22.6%, si a 100 mujeres se les realiza BAV en lugar de BAG, podría ser que 02 mujeres menos sean incorrectamente clasificadas como sanas (negativo para cáncer de mama), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, habría menos mujeres que presenten la

progresión de la enfermedad o mortalidad por demora en el diagnóstico. Además, podría ser que 01 mujer menos sea incorrectamente clasificada como enferma, aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, habría menos mujeres que presenten eventos adversos y complicaciones por recibir un tratamiento innecesario. El GEG consideró que los daños de realizar biopsia con sistema de aspiración al vacío son pequeños respecto al comparador (debido que podría haber una ventaja al detectar menos FN y menos FP). Además, a pesar de que la evidencia presentada sea incierta, consideran que la probabilidad de presentar complicaciones es similar en ambos tipos de biopsia.

**Recomendación:** El GEG consideró que tomando en cuenta el balance de los beneficios y los daños son similares para la biopsia con sistema de aspiración al vacío y para la biopsia con aguja gruesa. Asimismo, los costos de incorporar la BAV serían extensos, probablemente aceptable por personal de salud y pacientes, y probablemente factible de implementar. Por lo tanto, el GEG decidió emitir una recomendación **a favor** de ambas opciones (BAV o BAG). Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, y teniendo en cuenta que se hizo una comparación indirecta para evaluar los desenlaces de interés se decidió emitir una recomendación **condicional**.

**Consideraciones adicionales:**

El panel considera que la elección del método de guía más adecuado debe basarse en el que mejor caracteriza la lesión sea por ultrasonografía, estereotaxia o resonancia magnética.

#### **IV.6 Pregunta 6. En mujeres con cáncer de mama invasivo, ¿se debería utilizar la prueba de inmunohistoquímica en comparación con la prueba de hibridación in situ para determinar el estado de HER-2?**

**Evidencia:** Se realizó una búsqueda nueva. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metanálisis de ECA y/o estudios observacionales. Se pre-seleccionó 5 RS las cuales fueron evaluadas a texto completo. Sin embargo, estas RS presentaron en su mayoría resultados de "concordancia", mas no de sensibilidad y especificidad (42,43). El equipo metodológico consideró que la "concordancia" es útil para entender la correlación entre los casos negativos y positivos de ambas pruebas, sin embargo, no determina la capacidad para diferenciar adecuadamente entre sanos y enfermos (44). La ausencia de una prueba de referencia validada impide poder abordar de forma metodológicamente adecuada el desempeño real de cualquier prueba (45). Por lo tanto, no se incluyó ninguna RS y se procedió a evaluar estudios primarios de exactitud diagnóstica (EED) que evaluarán la sensibilidad y especificidad. Se realizó una búsqueda de estudios primarios de exactitud diagnóstica que evalúen la sensibilidad y especificidad de inmunohistoquímica (IHC) utilizando como prueba de referencia a la Hibridación in situ por Fluorescencia (FISH). Se preseleccionaron 10 estudios observacionales que respondían a la pregunta PICO, los cuales fueron evaluados en su totalidad con la herramienta QUADAS-2. Finalmente, el equipo metodológico decidió incluir 01 estudio (46) el cual presentó bajo riesgo de sesgo y un tamaño de muestra representativo.

**Beneficios:** Considerando la prevalencia de HER-2 es de 25%, si a 100 mujeres con cáncer de mama invasivo se les realiza inmunohistoquímica (IHC), en lugar de no realizarlo, probablemente 23 mujeres serían correctamente clasificadas como HER-2 + y se procedería a realizar inicio de tratamiento (terapia neoadyuvante, cirugía según su clasificación TNM). Consecuentemente, en algunas de ellas se reduciría la progresión de la enfermedad y mortalidad. Además, probablemente 55 mujeres serían correctamente clasificadas como HER-2 (-) y se procedería a evitar iniciar tratamiento innecesario. El GEG consideró que los beneficios de realizar la IHC para la

determinación de HER-2 son moderados. Por lo que, el GEG consideró, por mayoría simple, que los beneficios de la intervención fueron moderados.

**Daños:** Considerando la prevalencia de HER-2 es de 25%, si a 100 mujeres con cáncer de mama invasivo se les realiza IHC, en lugar de no realizarlo, probablemente 2 mujeres serán incorrectamente clasificadas como HER-2 (-) y se procedería a no iniciar tratamiento (terapia neoadyuvante, terapia adyuvante, cirugía según su clasificación TNM) de manera oportuna. Consecuentemente, en algunas de ellas se incrementaría la progresión de la enfermedad, o mortalidad. Además, probablemente 20 mujeres serán incorrectamente clasificadas como HER-2 (+) y se procedería a iniciar tratamiento de manera inapropiada. En consecuencia, algunas de ellas podrían presentar eventos adversos propios del tratamiento. El GEG considero que los daños de realizar IHC para la determinación de HER-2 son pequeños. Con una calidad de evidencia considerada como baja.

**Recomendación:** El GEG consideró que tomando en cuenta que los beneficios son moderados y los daños son pequeños para la IHQ en la determinación de HER-2. Asimismo, los costos de incorporar la IHC serían moderados, aceptable por personal de salud y pacientes, y probablemente factible de implementar. Por lo tanto, el GEG decidió emitir una recomendación **a favor** de la intervención (IHQ) para la determinación de HER-2. Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

#### **IV.7 Pregunta 7. En mujeres con cáncer de mama invasivo y con sospecha de metástasis axilar por estudios de imagen, ¿se debería realizar biopsia de ganglio linfático axilar guiada por ultrasonografía para determinar compromiso ganglionar?**

**Evidencia:** Se realizó una búsqueda de novo. Se priorizó la búsqueda de RS que incluyeran metaanálisis de ECA y/o estudios observacionales. Se halló la RS de Balasubramanian et al 2018 (47) que evaluaba la exactitud diagnóstica de la biopsia de ganglio linfático axilar guiada por ultrasonografía

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

**PICO 7.1: Biopsia de ganglio linfático axilar, con aguja fina y guiada por ultrasonografía vs no realizar esta prueba, para mujeres con cáncer de mama invasivo y con sospecha (por imágenes) de metástasis axilar**

**Beneficios:** Considerando la prevalencia de metástasis ganglionar axilar de 63%, si a 100 mujeres se les realiza Biopsia de ganglio linfático axilar, con aguja fina y guiada por ultrasonografía (BAAF-US), podría ser que no cambie que 47 mujeres sean correctamente clasificadas como enfermas (positivo para metástasis ganglionar axilar), aunque la evidencia es muy incierta. Además, podría ser que 37 mujeres sean correctamente clasificadas como sanas (negativo para metástasis ganglionar axilar), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en ellas se evitaría el riesgo de eventos adversos y complicaciones por procedimientos innecesarios. el GEG consideró que los beneficios de realizar biopsia de ganglio linfático axilar, con BAAF-US son moderados, debido a la ventaja presentada en los efectos de realizar esta prueba (resultados de VP y VN), a la diferencia de los efectos entre realizar esta prueba y no realizarla, y a las consecuencias respecto a evitar el riesgo de eventos adversos y complicaciones por procedimientos innecesarios. A pesar de que la evidencia presentada sea incierta, consideran que los beneficios son moderados.

**Daños:** Considerando la prevalencia de metástasis ganglionar axilar de 63%, si a 100 mujeres se les realiza Biopsia de ganglio linfático axilar, con aguja fina BAAF-US, podría ser que 16 mujeres sean incorrectamente clasificadas como sanas (negativo para metástasis ganglionar axilar), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en algunas de ellas se podría presentar la progresión de la enfermedad y/o mortalidad, por la demora en el diagnóstico. Además, podría ser que no cambie que 0 mujeres sean incorrectamente clasificadas como enfermas (positivo para metástasis ganglionar axilar), aunque la evidencia es muy incierta. El GEG consideró que los daños de realizar biopsia de ganglio linfático axilar, con BAAF-US son pequeños, debido a los resultados de FN y FP al realizar esta prueba, a la diferencia de los efectos entre realizar esta prueba y no realizarla, y a las reducidas complicaciones presentadas. A pesar de que la evidencia presentada sea incierta, consideran que los daños son menores y que no se añaden otras complicaciones directas como resultado del uso de la biopsia de ganglio linfático axilar, con aguja fina y guiada por ultrasonografía para determinar el estado de compromiso ganglionar en la población especificada.

**PICO 7.2: Biopsia de ganglio linfático axilar, con aguja gruesa y guiada por ultrasonografía vs no realizar esta prueba, para mujeres con cáncer de mama invasivo y con sospecha (por imágenes) de metástasis axilar:**

**Beneficios:** Considerando la prevalencia de metástasis ganglionar axilar de 63%, si a 100 mujeres se les realiza Biopsia de ganglio linfático axilar, con aguja gruesa y guiada por ultrasonografía (BAG-US), Podría ser que no cambie que 55 mujeres sean correctamente clasificadas como enfermas (positivo para metástasis ganglionar axilar), aunque la evidencia es muy incierta. Además, podría ser que 37 mujeres sean correctamente clasificadas como sanas (negativo para metástasis ganglionar axilar), aunque la evidencia es incierta. Consecuentemente, en ellas se evitaría el riesgo de eventos adversos y complicaciones por procedimientos innecesarios. El GEG consideró que los beneficios de realizar biopsia de ganglio linfático axilar, con BAG-US son pequeños, debido a la ventaja presentada en los efectos de realizar esta prueba (resultados de VP y VN), a la diferencia de los efectos entre realizar esta prueba y no realizarla, y a las consecuencias respecto a evitar el riesgo de eventos adversos y complicaciones por procedimientos innecesarios. Considerando que la evidencia presentada es incierta, concluyen que los beneficios son pequeños.

**Daños:** Considerando la prevalencia de metástasis ganglionar axilar de 63%, si a 100 mujeres se les realiza Biopsia de ganglio linfático axilar, con BAG-US, podría ser que 8 mujeres sean incorrectamente clasificadas como sanas (negativo para metástasis ganglionar axilar), aunque la evidencia es incierta.

Consecuentemente, en algunas de ellas se podría presentar la progresión de la enfermedad y/o mortalidad, por la demora en el diagnóstico. Además, podría ser que no cambie que 0 mujeres sean incorrectamente clasificadas como enfermas (positivo para metástasis ganglionar axilar), aunque la evidencia es muy incierta. El GEG consideró que los daños de realizar biopsia de ganglio linfático axilar, con BAG-US son pequeños, debido a los resultados de FN y FP al realizar esta prueba, a la diferencia de los efectos entre realizar esta prueba y no realizarla, y a las reducidas complicaciones presentadas. A pesar de que la evidencia presentada sea incierta, consideran que los daños son menores y que no se añaden otras complicaciones directas como resultado del uso de la biopsia de ganglio linfático axilar, con aguja gruesa y guiada por ultrasonografía para determinar el estado de compromiso ganglionar en la población especificada.

**Recomendación:** El GEG tomó en cuenta que el balance de los beneficios y los daños de realizar BAAF-US probablemente favorece al uso de esta; y, en el caso de la BAG-US, no favorece ni al uso ni al no uso de esta prueba. Asimismo, tanto la BAAF-US como

la BAG-US fueron consideradas como pruebas precisas, probablemente sí serían aceptables por el personal de salud y las pacientes, y probablemente sí sería factible su implementación, a pesar de haberse considerado como costos moderados (en el caso de la BAG-US). Por lo tanto, el GEG decidió emitir una recomendación **a favor** del uso de la biopsia de ganglio linfático axilar guiada por ultrasonografía, para determinar el estado de compromiso ganglionar. Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, y teniendo en cuenta que se hizo una comparación contra no realizar cada prueba, para evaluar los desenlaces de interés, se decidió emitir una recomendación **condicional**.

**Consideraciones adicionales:**

La biopsia de ganglio linfático axilar se refiere a la biopsia percutánea de ganglio linfático axilar con aguja gruesa (BAG) o con aguja fina (BAAF).

## V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Institute for Health Metrics and Evaluation. IHME. [citado 23 de septiembre de 2024]. Breast cancer - Level 3 cause. Disponible en: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-breast-cancer-level-3-disease>
2. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022;95(1130):e45.
3. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de mama - OPS/OMS [Internet]. 2024 [citado 23 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
4. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer Screening [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2024]. (IARC Publications; vol. 15). Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2016>
5. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Datos Epidemiológicos [Internet]. INEN. 2019 [citado 23 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
6. World Health Organization. WHO. 2024 [citado 23 de septiembre de 2024]. The Global Breast Cancer Initiative. Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative>
7. Nicolis O, De Los Angeles D, Taramasco C. A contemporary review of breast cancer risk factors and the role of artificial intelligence. *Front Oncol.* 2024;14:1356014.
8. Kellen E, Vansant G, Christiaens MR, Neven P, Van Limbergen E. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(1):13-22.
9. Lofterød T, Frydenberg H, Flote V, Eggen AE, McTiernan A, Mortensen ES, et al. Exploring the effects of lifestyle on breast cancer risk, age at diagnosis, and survival: the EBBA-Life study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(1):215-27.
10. Zhao J, Xu L, Sun J, Song M, Wang L, Yuan S, et al. Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019. *BMJ Oncol.* 2023;2(1):e000049.
11. Taylor C, McGale P, Probert J, Broggio J, Charman J, Darby SC, et al. Breast cancer mortality in 500 000 women with early invasive breast cancer diagnosed in England, 1993-2015: population based observational cohort study. *BMJ.* 2023;381:e074684.
12. Abdul Rahman H, Zaim SNN, Suhaime US, Jamain AA. Prognostic Factors Associated with Breast Cancer-Specific Survival from 1995 to 2022: A Systematic Review and Meta-Analysis of 1,386,663 Cases from 30 Countries. *Diseases.* 2024;12(6):111.
13. Torres-Roman JS, Martinez-Herrera JF, Carioli G, Ybaseta-Medina J, Valcarcel B, Pinto JA, et al. Breast cancer mortality trends in Peruvian women. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1173.
14. Aklilu S, Bain C, Bansil P, de Sanjose S, Dunstan JA, Castillo V, et al. Evaluation of diagnostic ultrasound use in a breast cancer detection strategy in Northern Peru. *PloS One.* 2021;16(6):e0252902.
15. Zelle SG, Vidaurre T, Abugattas JE, Manrique JE, Sarria G, Jeronimo J, et al. Cost-effectiveness analysis of breast cancer control interventions in Peru. *PloS One.* 2013;8(12):e82575.
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
17. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 2016;353:i2016.

18. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 30 de junio de 2016;353:i2089.
19. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-25.
20. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):151-7.
21. Tadesse GF, Tegaw EM, Abdisa EK. Diagnostic performance of mammography and ultrasound in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound*. 2023;26(2):355-67.
22. Hardy JR, Powles TJ, Judson I, Heron C, Williams M, Cherryman G, et al. How many tests are required in the diagnosis of palpable breast abnormalities? *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1990;2(3):148-52.
23. Ozdemir A, Oznur II, Vural G, Atasever T, Karabacak NI, Gökçora N, et al. TI-201 scintigraphy, mammography and ultrasonography in the evaluation of palpable and nonpalpable breast lesions: a correlative study. *Eur J Radiol*. 1997;24(2):145-54.
24. Skaane P, Engedal K, Skjennald A. Interobserver variation in the interpretation of breast imaging. Comparison of mammography, ultrasonography, and both combined in the interpretation of palpable noncalcified breast masses. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 1997;38(4 Pt 1):497-502.
25. Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology*. 1999;213(2):413-22.
26. Moss HA, Britton PD, Flower CD, Freeman AH, Lomas DJ, Warren RM. How reliable is modern breast imaging in differentiating benign from malignant breast lesions in the symptomatic population? *Clin Radiol*. 1999;54(10):676-82.
27. Gupta R, Collier D, Abdeen S, Roberts L, Hussein AYT, Al-Bader I, et al. Usefulness of scintimammography as an adjunct to mammography and ultrasound in the diagnosis of breast diseases. *Australas Radiol*. 2006;50(6):539-42.
28. Taylor KJW, Merritt C, Piccoli C, Schmidt R, Rouse G, Fornage B, et al. Ultrasound as a complement to mammography and breast examination to characterize breast masses. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(1):19-26.
29. Chae EY, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ. Detection and characterization of breast lesions in a selective diagnostic population: diagnostic accuracy study for comparison between one-view digital breast tomosynthesis and two-view full-field digital mammography. *Br J Radiol*. 2016;89(1062):20150743.
30. Gelardi F, Ragaini EM, Sollini M, Bernardi D, Chiti A. Contrast-Enhanced Mammography versus Breast Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagn Basel Switz*. 2022;12(8):1890.
31. Yeow KM, Lo YF, Wang CS, Chang HK, Tsai CS, Hsueh C. Ultrasound-guided core needle biopsy as an initial diagnostic test for palpable breast masses. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2001;12(11):1313-7.
32. Vega Bolívar A, Alonso-Bartolomé P, Ortega García E, Garijo Ayensa F. Ultrasound-guided core needle biopsy of non-palpable breast lesions: a prospective analysis in 204 cases. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2005;46(7):690-5.
33. Garg S, Mohan H, Bal A, Attri AK, Kochhar S. A comparative analysis of core needle biopsy and fine-needle aspiration cytology in the evaluation of palpable and mammographically detected suspicious breast lesions. *Diagn Cytopathol*. 2007;35(11):681-9.
34. Brancato B, Crocetti E, Bianchi S, Catarzi S, Risso GG, Bulgaresi P, et al. Accuracy of needle biopsy of breast lesions visible on ultrasound: audit of fine needle versus

- core needle biopsy in 3233 consecutive samplings with ascertained outcomes. *Breast Edinb Scotl.* 2012;21(4):449-54.
35. Lai HW, Wu HK, Kuo SJ, Chen ST, Tseng HS, Tseng LM, et al. Differences in accuracy and underestimation rates for 14- versus 16-gauge core needle biopsies in ultrasound-detectable breast lesions. *Asian J Surg.* 2013;36(2):83-8.
  36. Yu YH, Liang C, Yuan XZ. Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(2):469-79.
  37. Dowlatshahi K, Yaremko ML, Kluskens LF, Jokich PM. Nonpalpable breast lesions: findings of stereotaxic needle-core biopsy and fine-needle aspiration cytology. *Radiology.* diciembre de 1991;181(3):745-50.
  38. Frazee RC, Roberts JW, Symmonds RE, Snyder SK, Hendricks JC, Smith RW, et al. Open versus stereotactic breast biopsy. *Am J Surg.* 1996;172(5):491-3.
  39. Leifland K, Lagerstedt U, Svane G. Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 non-palpable breast lesions. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2003;44(4):387-91.
  40. Cangiarella JF, Waisman J, Weg N, Tata M, Gross J, Symmans WF. The Use of Stereotaxic Core Biopsy and Stereotaxic Aspiration Biopsy as Diagnostic Tools in the Evaluation of Mammary Calcification. *Breast J.* 2000;6(6):366-72.
  41. Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, Connolly J, et al. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study. *Acad Radiol.* 2004;11(3):293-308.
  42. Cuadros M, Villegas R. Systematic review of HER2 breast cancer testing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM.* 2009;17(1):1-7.
  43. Bahreini F, Soltanian AR, Mehdipour P. A meta-analysis on concordance between immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) to detect HER2 gene overexpression in breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2015;22(6):615-25.
  44. Omurtag A, Fenton AA. Assessing Diagnostic Tests: How to Correct for the Combined Effects of Interpretation and Reference Standard. *PLOS ONE.* 2012;7(12):e52221.
  45. Morgan CJ, Aban I. Methods for evaluating the agreement between diagnostic tests. *J Nucl Cardiol.* 2016;23(3):511-3.
  46. Press MF, Sauter G, Bernstein L, Villalobos IE, Mirlacher M, Zhou JY, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2005;11(18):6598-607.
  47. Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *Br J Surg.* 2018;105(10):1244-53.