



# Guía de Práctica Clínica para el **Tamizaje** de **Cáncer de Mama**





# **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TAMIZAJE DE CÁNCER DE MAMA**

## **GUÍA EN VERSIÓN CORTA**

**GPC N° 54**

**Noviembre 2022**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Aurelio Arturo Orellana Vicuña

**Presidente Ejecutivo, EsSalud**

Milton John Carlos Valderrama Wong

**Gerente General, EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI**

Juan Santillana Callirgos

**Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

Alejandro Héctor Huapaya Cabrera

**Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Moisés Alexander Apolaya Segura

**Gerente de la Dirección de Investigación en Salud**

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

**Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia**

Johanna Elizabeth Martins Luna

**Directora - Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia**

## Grupo elaborador

- Salvatierra Romero, Guillermo
  - o Médico radiólogo
  - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, EsSalud
- Limas Cline, Jackeline
  - o Médica radióloga
  - o Hospital Alberto Sabogal Sologuren, Lima, EsSalud
- Cunia Perez, Marleni
  - o Médica gineco-oncóloga
  - o Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Lambayeque, EsSalud
- Aguilar Ramos, Pedro
  - o Médico gineco-oncólogo
  - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, EsSalud
- Noa Bendezú, Bibiana.
  - o Médica ginecóloga-obstetra
  - o Hospital Luis Negreiros Vega, Lima, EsSalud
- Torres Peña, Lourdes.
  - o Médica ginecóloga-obstetra
  - o Hospital Luis Negreiros Vega, Lima, EsSalud
- Mejia Azañero, Jose Miguel
  - o Médico de familia
  - o Centro de atención Primaria III San Isidro, Lima, EsSalud
- Ortiz Regis, Raúl.
  - o Médico de familia
  - o Policlínico Agustín Gavidia Salcedo, Lambayeque, EsSalud
- Cueva Pérez, María del Rosario
  - o Cirugía oncológica de mamas, tejidos blandos y piel
  - o Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
- Tapia Amaya, José Felipe
  - o Cirugía oncológica de mamas, tejidos blandos y piel
  - o Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
- Becerra Chauca, Naysha Yamilet
  - o Metodóloga
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Nieto Gutierrez, Wendy Carolina
  - o Metodóloga
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Salvador Salvador, Stefany
  - o Coordinadora del grupo elaborador
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Santos Sánchez, Vladimir Ernesto
  - o Coordinador del grupo elaborador
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú

### Revisor clínico

Dr. Luis Alberto Álvarez Rodríguez

- Médico Cirujano oncólogo. Maestría en Investigación Clínica
- Miembro de La Sociedad Peruana de Mastología
- Centro Asistencial de Detección Oportuna y Diagnóstico de Cáncer del Departamento de Prevención y Promoción de la Salud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú

### Revisor metodológico

Dr. Álvaro Taype Rondán

- Médico Epidemiólogo. Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Perú

### Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

### Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Tamizaje de Cáncer de Mama: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2022”

### Datos de contacto

Santos Sánchez, Vladimir Ernesto

Correo electrónico: [ietsi.gpc@gmail.com](mailto:ietsi.gpc@gmail.com)

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

## Tabla de contenido

I.	Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC) .....	6
II.	Flujogramas .....	9
	Figura 1. Flujograma para el tamizaje de cáncer de mama .....	9
III.	Introducción .....	10
IV.	Objetivo y población de la GPC .....	10
	Usuarios y ámbito de la GPC .....	10
V.	Metodología .....	11
	<b>Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):</b> .....	11
	<b>Formulación de preguntas:</b> .....	11
	<b>Búsqueda y selección de la evidencia:</b> .....	11
	<b>Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos:</b> .....	11
	<b>Formulación de las recomendaciones:</b> .....	11
	<b>Formulación de buenas prácticas clínicas:</b> .....	12
	<b>Revisión por expertos externos:</b> .....	12
	<b>Actualización de la GPC:</b> .....	12
VI.	Recomendaciones .....	13
	Pregunta 1: En mujeres asintomáticas, ¿se debería realizar autoexamen de mamas (AEM) rutinario como herramienta de tamizaje de cáncer de mama? .....	13
	Pregunta 2: En mujeres asintomáticas, ¿se debería realizar examen clínico de mama (ECM) como herramienta de tamizaje de cáncer de mama? .....	13
	Pregunta 3: En mujeres con riesgo medio o alto de desarrollar cáncer de mama, ¿se debería usar resonancia magnética + mamografía en lugar de solo mamografía para el tamizaje del cáncer de mama? .....	14
	Pregunta 4: En mujeres asintomáticas con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama, ¿se debería realizar mamografía como herramienta de tamizaje? .....	15
	Pregunta 5: En mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama, mamografía negativa y hallazgo de densidad mamaria incrementada, ¿se debería realizar ultrasonografía mamaria adicional? .....	16
VII.	Referencias .....	18

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA  
PARA EL TAMIZAJE DE CÁNCER DE MAMA  
VERSIÓN EN EXTENSO**

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

Enunciado	Tipo *	Certeza **
<b>Diagnóstico</b>		
<b>Pregunta 1: En mujeres asintomáticas, ¿se debería realizar autoexamen de mamas (AEM) rutinario como herramienta de tamizaje de cáncer de mama?</b>		
El autoexamen rutinario de mamas no ha mostrado disminuir la mortalidad, pero sí aumentar el número de biopsias. Por ello, recomendamos que el autoexamen no se indique de manera sistemática como estrategia de tamizaje.	<b>Recomendación fuerte en contra</b>	<b>Baja</b> ⊕⊕⊖⊖
Se debe promover la toma de conciencia sobre el cáncer de mama, es decir aumentar la percepción de la seriedad de esta condición. Para ello, se debe promover el autoconocimiento (“mirar y sentir”) de la morfología normal de sus mamas, con el objetivo de percatarse de cambios sospechosos y motivar a que acudan al establecimiento de salud cuando los detectan. Los cambios sospechosos más comunes son: masas palpables que persisten más de un ciclo menstrual, secreciones sospechosas, engrosamiento asimétrico, cambios en la piel (eczemas, piel de naranja, eritema, escoriación del pezón y úlceras), cambios en la forma del pezón y masa axilar  Además, se debe brindar información sobre los síntomas del cáncer de mama y sus factores de riesgo, así como promover comportamientos preventivos, incluyendo la actividad física y el consumo de frutas y verduras.	<b>BPC</b>	
<b>Pregunta 2: En mujeres asintomáticas, ¿se debería realizar examen clínico de mama como herramienta de tamizaje de cáncer de mama?</b>		
El examen clínico de mamas realizado de manera rutinaria y periódica en mujeres asintomáticas, presenta un alto porcentaje de falsos positivos y biopsias innecesarias, y sus beneficios son desconocidos, por ende, sugerimos no realizar el examen clínico de mama de manera regular como herramienta de tamizaje de cáncer de mamas. Esto no impide el uso de examen clínico como parte de la evaluación general de las pacientes que acuden a la consulta.	<b>Recomendación condicional en contra</b>	<b>Muy Baja</b> ⊕⊖⊖⊖⊖
<b>Pregunta 3: En mujeres asintomáticas con riesgo medio o alto de desarrollar cáncer de mama, ¿se debería usar resonancia magnética + mamografía en lugar de solo mamografía para el tamizaje del cáncer de mama?</b>		
Se considera una mujer de alto riesgo para cáncer de mama si tiene una o más de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Portadora de mutación genética conocida (BRCA1, BRCA2, PTEN, síndrome de Li Fraumeni, etc).</li> </ul>	<b>BPC</b>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente familiar en primer grado (padres, hermanos o hijos) de mutación genética conocida (riesgo del 50% de ser portadoras de la mutación).</li> <li>• Antecedente de radioterapia sobre la pared del tórax a una edad menor de 30 años (&gt; 20 Gy).</li> <li>• Riesgo en el transcurso de la vida mayor al 30%, estimado por alguno de los modelos existentes (GPCI, BRCAPRO, BOADICEA, Tyrer-Cuzicky u otros).</li> </ul> <p>Se considera una mujer de riesgo medio para cáncer de mama si tiene uno o más de los siguientes antecedentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente familiar de cáncer de mama en primer grado (padres, hermanos o hijos) sin mutación genética conocida.</li> <li>• Biopsias mamarias previas cuyo resultado muestre atipias</li> <li>• Densidad mamaria mayor al 75% o categoría “d” en aquellas mujeres en las que se les indicó mamografía.</li> <li>• Diagnostico histológico de neoplasia lobulillar in situ</li> <li>• Antecedente personal de cáncer de mama, incluyendo carcinoma ductal in situ.</li> </ul>		
<p>En mujeres asintomáticas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, sugerimos realizar resonancia magnética con contraste anualmente, como parte de la estrategia de tamizaje.</p>	<p><b>Recomendación condicional a favor</b></p>	<p><b>Moderada</b> ⊕⊕⊕⊖</p>
<p>En mujeres asintomáticas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, cuando la resonancia magnética no se encuentre disponible o cuando haya contraindicación para realizarla (falla renal crónica severa o claustrofobia), realizar mamografía más ecografía anualmente.</p>	<p><b>BPC</b></p>	
<p>En mujeres asintomáticas con riesgo medio de desarrollar cáncer de mama, recomendamos realizar mamografía más ecografía anualmente como parte de la estrategia de tamizaje.</p>	<p><b>Recomendación fuerte a favor</b></p>	<p><b>Moderada</b> ⊕⊕⊕⊖</p>
<p><b>Pregunta 4: En mujeres asintomáticas con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama, ¿se debería realizar mamografía como herramienta de tamizaje?</b></p>		
<p>Se considera mujer con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama a aquella que no cumpla ningún criterio de riesgo medio o alto de desarrollar cáncer de mama.</p>	<p><b>BPC</b></p>	
<p>En mujeres asintomáticas con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama entre 40 a 49 años de edad, sugerimos no realizar tamizaje de cáncer de mama de manera rutinaria con mamografía.</p>	<p><b>Recomendación condicional en contra</b></p>	<p><b>Muy Baja</b> ⊕⊖⊖⊖</p>
<p>En mujeres asintomáticas con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama entre 50 a 69 años de edad, sugerimos realizar tamizaje de cáncer de mama de manera rutinaria con mamografía cada dos años.</p>	<p><b>Recomendación condicional a favor</b></p>	<p><b>Muy Baja</b> ⊕⊖⊖⊖</p>
<p>En mujeres asintomáticas con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama de 70 a 74 años de edad, sugerimos realizar tamizaje de cáncer de mama con mamografía cada dos años solo después de una evaluación individualizada de los posibles beneficios y daños del tamizaje.</p>	<p><b>Recomendación condicional a favor</b></p>	<p><b>Muy Baja</b> ⊕⊖⊖⊖</p>
<p>En mujeres asintomáticas de 50 a 74 años de edad, con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama y con resultado mamográfico de “estudio incompleto” (BI-RADS 0), realizar otros estudios imagenológicos o</p>	<p><b>BPC</b></p>	



<p>histológicos según examen clínico. El hallazgo mamográfico de densidad mamaria incrementada no será calificado como estudio incompleto (BI-RADS 0).</p> <p>En mujeres con resultado mamográfico de “hallazgo probablemente benigno” (BI-RADS 3), monitorizar con otra mamografía al cabo de seis meses de la primera mamografía de tamizaje. Si la lesión no presenta cambios, monitorizar con mamografía al cabo de seis meses más. Si al cabo de un año de la primera mamografía se vuelve a asignar BI-RADS 3, el monitoreo puede ser cada año hasta que se cumplan 2 años de estabilidad. En cualquiera de estos seguimientos, la lesión podría ser degradada (BI-RADS 2) si se declara claramente benigna, o aumentada (BI-RADS 4 o 5) si hay un cambio con suficiente preocupación por malignidad.</p> <p>En mujeres con resultado mamográfico de “hallazgo sospechoso” o “muy sugerente de malignidad” (BI-RADS 4 o 5), realizar una biopsia.</p>		
<p>Si existe sospecha clínica de alguna malignidad (masa palpable, anormalidades en la piel, anormalidades en el pezón, etc), una mamografía negativa (BI-RADS 1 o 2) no debe impedir la realización de exámenes adicionales.</p>	<p><b>BPC</b></p>	
<p>En mujeres asintomáticas entre 40 a 49 años con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama, el médico debe valorar de manera individual a las pacientes para decidir si ameritaría la indicación de tamizaje de cáncer de mama con mamografía, considerando su historia clínica y los potenciales beneficios y daños.</p>	<p><b>BPC</b></p>	
<p><b>Pregunta 5: En mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama, mamografía negativa y hallazgo de densidad mamaria incrementada, ¿se debería realizar ultrasonografía mamaria adicional?</b></p>		
<p>En mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama, a quienes se les indicó mamografía de tamizaje, obtuvieron resultado negativo (BI-RADS 1 o 2) y hallazgo de densidad mamaria incrementada (BI-RADS c), sugerimos no realizar ultrasonografía mamaria adicional.</p>	<p><b>Recomendación condicional en contra</b></p>	<p><b>Muy Baja</b> ⊕⊖⊖⊖⊖</p>

\* Recomendación basada en evidencias, (R) o buenas prácticas clínicas (BPC) basadas en consenso.

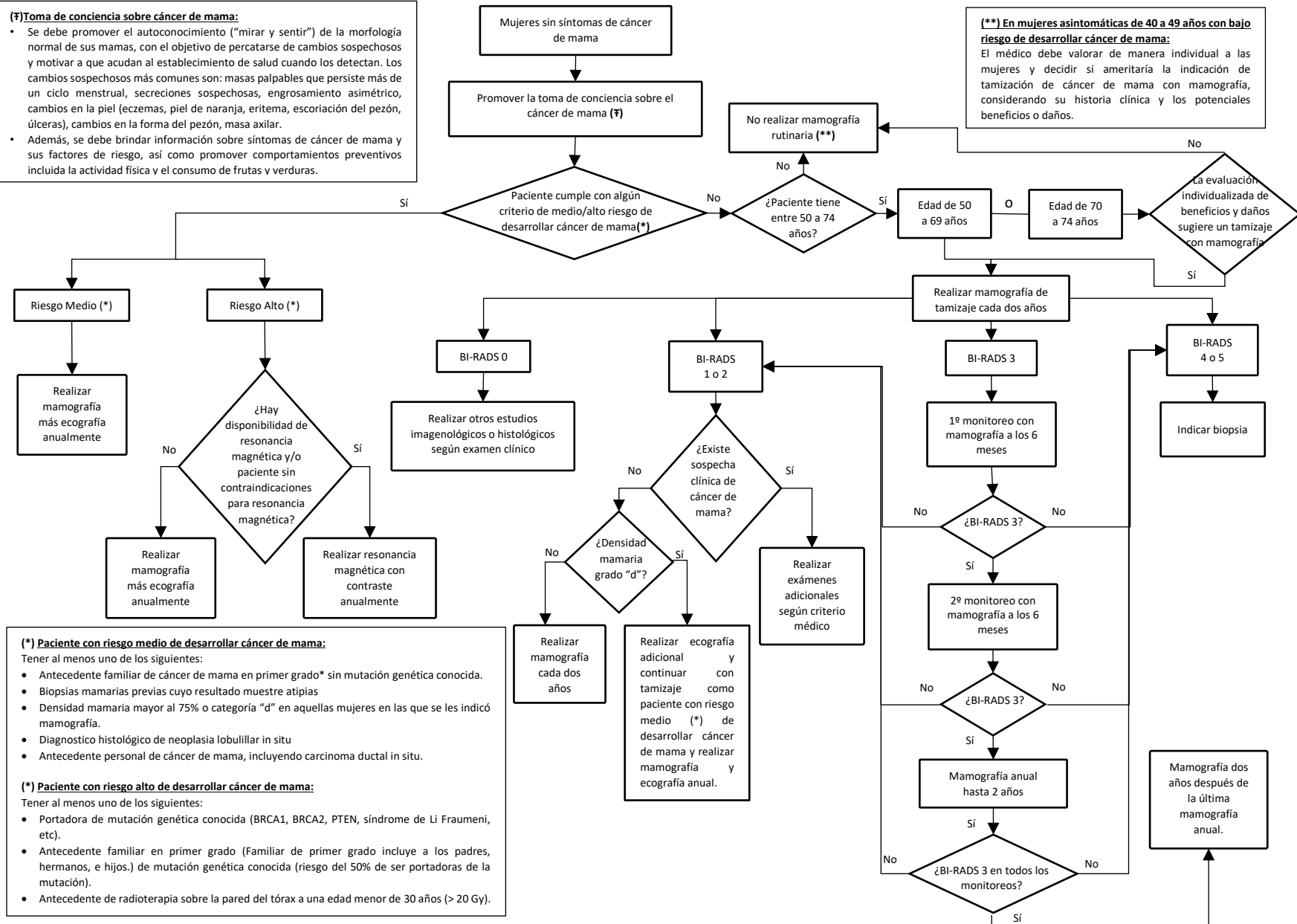
\*\* La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para las BPC.

## II. Flujogramas

Figura 1. Flujograma para el tamizaje de cáncer de mama

**(F) Toma de conciencia sobre cáncer de mama:**

- Se debe promover el autoconocimiento (“mirar y sentir”) de la morfología normal de sus mamas, con el objetivo de percatarse de cambios sospechosos y motivar a que acudan al establecimiento de salud cuando los detectan. Los cambios sospechosos más comunes son: masas palpables que persiste más de un ciclo menstrual, secreciones sospechosas, engrosamiento asimétrico, cambios en la piel (eczemas, piel de naranja, eritema, escoriación del pezón, úlceras), cambios en la forma del pezón, masa axilar.
- Además, se debe brindar información sobre síntomas de cáncer de mama y sus factores de riesgo, así como promover comportamientos preventivos incluida la actividad física y el consumo de frutas y verduras.



**(\*) Paciente con riesgo medio de desarrollar cáncer de mama:**

Tener al menos uno de los siguientes:

- Antecedente familiar de cáncer de mama en primer grado\* sin mutación genética conocida.
- Biopsias mamarias previas cuyo resultado muestre atipias
- Densidad mamaria mayor al 75% o categoría “d” en aquellas mujeres en las que se les indicó mamografía.
- Diagnóstico histológico de neoplasia lobulillar in situ
- Antecedente personal de cáncer de mama, incluyendo carcinoma ductal in situ.

**(\*) Paciente con riesgo alto de desarrollar cáncer de mama:**

Tener al menos uno de los siguientes:

- Portadora de mutación genética conocida (BRCA1, BRCA2, PTEN, síndrome de Li Fraumeni, etc).
- Antecedente familiar en primer grado (Familiar de primer grado incluye a los padres, hermanos, e hijos.) de mutación genética conocida (riesgo del 50% de ser portadoras de la mutación).
- Antecedente de radioterapia sobre la pared del tórax a una edad menor de 30 años (> 20 Gy).

**(\*\*) En mujeres asintomáticas de 40 a 49 años con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama:**

El médico debe valorar de manera individual a las mujeres y decidir si ameritaría la indicación de tamización de cáncer de mama con mamografía, considerando su historia clínica y los potenciales beneficios o daños.

### III. Introducción

El cáncer de mama es una de los cánceres más diagnosticados y la quinta causa de muerte relacionada a cáncer a nivel mundial. Según la GLOBOCAN, para el 2020 se estimaron 2.3 millones de nuevos casos a nivel mundial (1). Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, en el 2016 esta enfermedad causó 19,6 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (2).

En el Perú, este tipo de cáncer es la segunda neoplasia más frecuente. En el 2020 el Perú registró un total de 6860 casos nuevos de cáncer de mama, para ambos sexos, lo cual representó el 9.8% del total de cánceres diagnosticados ese año (3). En el Seguro Social de Salud (EsSalud), de 2008 a agosto de 2021, se han diagnosticados 59 361 casos nuevos de cáncer de mama. Para el 2019 la mayor incidencia se registró en la población adulta mayor de 70 a 79 años (3).

El tamizaje y la detección temprana de cáncer de mama podrían ser medios efectivos para reducir la mortalidad por cáncer de mama (4). Por ello, EsSalud priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos para el tamizaje del cáncer de mama.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

### IV. Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
  - Brindar recomendaciones para el tamizaje de cáncer de mama en población de bajo, medio y alto riesgo.
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
  - Mujeres de la población general sin síntomas de cáncer mama de 40 a 74 años.

#### Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
  - Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la promoción de tamizaje de cáncer de mama en la población y que realiza los procedimientos de tamizaje de cáncer de mama.
  - Las recomendaciones serán aplicadas por médicos generales, de familia, gineco-obstetras, gineco-oncólogos, radiólogos, obstetras, enfermeros y personal técnico. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y población general.
- **Ámbito asistencial:**
  - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de medicina general, de ginecología y obstetricia, de radiología, de oncología en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

## Proceso o procedimiento a estandarizar

- Nombre y código CIE-10
  - Neoplasias malignas (cáncer) de mama (D05)

## V. Metodología

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión “in extenso”, la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud ([http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias\\_pract\\_clini.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html)).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

### Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):

Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos y médicos gineco-oncólogos, radiólogos, ginecólogos-obstetras y médicos de familia.

### Formulación de preguntas:

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 5 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.

### Búsqueda y selección de la evidencia:

Para cada pregunta PICO, entre marzo y agosto del 2022, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed 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) modificado por EsSalud (5), 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.

### 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) (6).

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.

### 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 (7, 8). Para ello, tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones en EsSalud, y 6) Uso de recursos. 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) (**Tabla 2**).

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

Enunciado	Significado
<b>Certeza del resultado de un desenlace</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos seguros que al dar la intervención en lugar del comparador, obtendremos el efecto estimado en el desenlace.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>probablemente</b> obtengamos el efecto estimado en el desenlace.
Baja (⊕⊕○○)	Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>podría ser que</b> obtengamos el efecto estimado en el desenlace.
Muy baja (⊕○○○)	Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>podría ser que</b> obtengamos el efecto estimado en el desenlace., aunque la evidencia es incierta.
<b>Certeza de una recomendación</b>	
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.
<b>Fuerza de la recomendación</b>	
Recomendación fuerte	El GEG considera que esta recomendación debe seguirse en todos los casos, salvo excepciones puntuales y bien justificadas. Se usó el término <b>“Recomendamos”</b>
Recomendación condicional	El GEG considera que esta recomendación se seguirá en la gran mayoría de casos, aunque podría ser oportuno no aplicarlas en algunos casos, siempre que esto sea justificado. Se usó el término <b>“Sugerimos”</b>

#### **Formulación de buenas prácticas clínicas:**

El GEG formuló buenas prácticas clínicas (BPC), usualmente en base a su experiencia clínica o a adopciones de otras guías o protocolos (**Tabla 1**).

#### **Revisión por expertos externos:**

La presente GPC fue revisada en reuniones con especialistas representantes de otras instituciones, tomadores de decisiones de EsSalud, y pacientes. 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.

#### **Actualización de la GPC:**

La presente GPC tiene una vigencia de tres 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.

## VI. Recomendaciones

La presente GPC abordó 5 preguntas clínicas, a partir de las cuales se formularon 8 recomendaciones (2 fuertes y 6 condicionales), 7 BPC, y 1 flujograma (**Tabla 1, Figuras 1 y 2**).

### **Pregunta 1: En mujeres asintomáticas, ¿se debería realizar autoexamen de mamas (AEM) rutinario como herramienta de tamizaje de cáncer de mama?**

Las mujeres que practican AEM diligentemente tiene más probabilidad de encontrar tumores que las que no lo practican.; sin embargo, aún es incierto (9). Los hallazgos pueden ser falsos positivos y llevar a la mujer a exámenes complementarios y tratamientos innecesarios.

**Evidencia:** Encontramos tres RS (10-12). Elegimos la RS de la GPC de Canadá (11) y la de Kusters et al 2003 (12) debido a su calidad metodológica y a que reportaban los desenlaces de interés.

**Beneficios:** La RS de la GPC de Canadá (11) encontró que, en mujeres sin síntomas de cáncer de mama, si 1000 mujeres realizan AEM rutinario en lugar de no hacerlo, probablemente no modificaremos el riesgo de mortalidad por cáncer de mama. No se encontró evidencia para el desenlace de mortalidad general ni calidad de vida.

**Daños:** La RS de Kösters et al 2003 (12) encontró que, en mujeres sin síntomas de cáncer de mama, si 1000 mujeres realizan AEM rutinario en lugar de no hacerlo, posiblemente se causarán 8 casos más de biopsias con resultado benigno (IC 95%: +7 a +9). No se encontró evidencia para el desenlace de sobrediagnóstico ni sobretratamiento.

**Recomendación:** Debido que el AEM no presentó beneficios sobre la mortalidad por cáncer de mama, pero posiblemente causa daños pequeños, el GEG consideró emitir una recomendación **en contra** del uso de AEM rutinario como tamizaje de cáncer de mama. A pesar de que la certeza de la evidencia fue baja, dar la intervención implicaría costos moderados y reduciría la equidad, por lo cual el GEG acordó emitir una recomendación **fuerte**. Asimismo, se emitió un BPC sobre la toma de conciencia del cáncer de mama.

### **Pregunta 2: En mujeres asintomáticas, ¿se debería realizar examen clínico de mama (ECM) como herramienta de tamizaje de cáncer de mama?**

El examen clínico de mama es considerado como una de las herramientas de tamizaje para el cáncer de mama (13). Sin embargo, se han observado barreras propias de la prueba que podrían modificar su performance (falta de estandarización, poco adiestramiento, etc.) (14), por lo que el beneficio potencial para el descarte de la enfermedad es incierto.

**Evidencia:** Encontramos dos RS (10, 15). Elegimos la RS de Nelson et al 2009 (10) debido a su calidad metodológica y a que realizó su búsqueda más recientemente.

**Beneficios:** La RS de Nelson et al 2009 (10) encontró un ECA que pretendió evaluar el efecto de realizar ECM como estrategia de tamizaje en mortalidad por cáncer de mama, pero debido a baja adherencia, el ECA fue descontinuado y no se obtuvieron datos de ello. No se encontró evidencia para el desenlace de mortalidad general ni calidad de vida.

**Daños:** En mujeres sin síntomas de cáncer de mama, si a 1000 mujeres se les realiza examen clínico de mamas rutinario en lugar de no hacerlo, podría ser que 602 mujeres tengan un resultado falso negativo, 969 mujeres tengan un resultado falso positivo, y 512 mujeres tengan biopsias innecesarias.

**Recomendación:** Se consideró que se desconocen los beneficios del examen clínico de mamas, pero sí se conoce los posibles daños de su uso que tiene como consecuencia un alto porcentaje de falsos negativos y biopsias innecesarias. Los falsos negativos podrían conllevar a no realizar el tamizaje complementario, lo cual causaría un retraso del diagnóstico de la enfermedad y consecuentemente un probable aumento en la mortalidad por cáncer de mama. Asimismo, las biopsias innecesarias podrían conllevar a una sobrecarga de demanda de pacientes para la realización de este procedimiento. Por ello, se estableció una recomendación *en contra* de la intervención. Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja, se estableció una fuerza *condicional* a la recomendación. Esto no impide el uso de examen clínico como parte de la evaluación general de las pacientes que acuden a la consulta.

**Pregunta 3: En mujeres con riesgo medio o alto de desarrollar cáncer de mama, ¿se debería usar resonancia magnética + mamografía en lugar de solo mamografía para el tamizaje del cáncer de mama?**

Estudios aislados han evidenciado que la resonancia magnética podría incrementar el performance para el tamizaje de cáncer de mama, reportándose que puede llegar a sensibilidades del 71% al 100% (16). Sin embargo, debido a su alto costo, ha sido recomendado en guías internacionales solo para grupos poblacionales específicos, especialmente para aquellos cuya probabilidad de desarrollo de cáncer de mama es más alto y cuya detección precoz es imperativa (17).

**Evidencia:** No encontramos RS, pero se hallamos el ECA de Saadatmand et al 2019 (18).

**Beneficios:** En mujeres sin síntomas de cáncer de mama, pero con riesgo medio o alto de desarrollarlo, por cada 1000 mujeres a quienes se les realice resonancia magnética más mamografía bienal en lugar de solo mamografía anual, probablemente se detecte 6 casos de cáncer de mama adicional y habría 175 sobrediagnósticos menos. En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para el desenlace de mortalidad general, mortalidad por cáncer de mama, calidad de vida, ni detección de cáncer metastásico.

**Daños:** En mujeres sin síntomas de cáncer de mama, pero con riesgo medio o alto de desarrollarlo, probablemente habría un pequeño porcentaje con sobrediagnóstico. En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para el desenlace de mortalidad general, mortalidad de cáncer de mama, calidad de vida, ni detección de cáncer metastásico.

**Recomendación:** En mujeres asintomáticas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama los beneficios son moderados y estos superaban a los daños pequeños, por lo cual se consideró establecer una recomendación *a favor* de dar la intervención de manera anual. A pesar que la certeza de la evidencia fue moderada, se consideró que la resonancia es una tecnología que podría no estar disponible en nuestro contexto y podría ser suplantada por la combinación de otras pruebas de tamizaje, por este motivo se estableció una fuerza *condicional* a la recomendación.



**Recomendación:** En mujeres asintomáticas con riesgo medio de desarrollar cáncer de mama, si bien los beneficios de la intervención son moderados y estos superaban a los daños pequeños, la implementación de la resonancia magnética en el contexto peruano podría no ser factible para un grupo poblacional de mayor tamaño como lo es el de las mujeres de riesgo medio, por este motivo se consideró en establecer una recomendación **a favor** del comparador (mamografía) y adicionar ultrasonografía de manera anual. La certeza de la evidencia fue moderada por lo que se estableció una fuerza **fuerte** a la recomendación.

Adicionalmente, se emitió un BPC sobre las características de las personas con riesgo alto y medio de desarrollar cáncer de mama, y sobre la alternativa a resonancia más mamografía cuando no sea disponible realizarlo.

#### **Pregunta 4: En mujeres asintomáticas con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama, ¿se debería realizar mamografía como herramienta de tamizaje?**

Aún existe controversia sobre los beneficios de la mamografía, y preocupación por sus daños como el sobrediagnóstico, que se refiere a la detección de tumores que quizás nunca hubieran progresado hasta volverse sintomáticos o potencialmente mortales si no se hubiera tamizado. Las mujeres con tumores sobrediagnosticados solo experimentarían los daños y efectos secundarios del tratamiento, sin ningún beneficio claro (19). Se ha observado una diferencia en el tamaño de los beneficios y de daños en diferentes grupos etarios, por ende, esta pregunta se subdividirá en 3 grupos etarios: de 40 a 49 años, de 50 a 69 años y de 70 a 74 años (20).

**Evidencia:** Encontramos seis RS (11, 20-24). Elegimos la RS de Canadá (11), la RS de Canelo-Aybar et al 2021 (20) y la RS de Salz et al 2010 (21) debido a su calidad metodológica y a que reportaban los desenlaces de interés.

##### **Subpoblación de 40 a 49 años**

**Beneficios:** En mujeres entre 40 y 49 años sin síntomas de cáncer de mama y bajo riesgo de desarrollarlo, por cada 1000 mujeres a quienes se les realice mamografía en lugar de no hacerlo, podría ser que no se modifique la mortalidad general (11) ni la mortalidad por cáncer de mama (20). En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para el desenlace de calidad de vida.

**Daños:** En mujeres entre 40 y 49 años sin síntomas de cáncer de mama y bajo riesgo desarrollarlo, por cada 1000 mujeres a quienes se les realice mamografía en lugar de no hacerlo, podría ser que 90 mujeres atravesen biopsias innecesarias (11), lo cual podría producir ansiedad por falso positivo (21). En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para el desenlace de sobrediagnóstico.

**Recomendación:** Considerando que los beneficios son triviales y estos no superan a los daños reportados, se consideró en establecer una recomendación **en contra** de la intervención. Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja, se estableció una fuerza **condicional** a la recomendación.

##### **Subpoblación de 50 a 69 años**

**Beneficios:** En mujeres entre 50 y 69 años sin síntomas de cáncer de mama y bajo riesgo de desarrollarlo, por cada 1000 mujeres a quienes se les realice mamografía en lugar de no hacerlo, podría ser que evitemos 1 muerte por cáncer de mama (-2 a -1) si la prevalencia de cáncer de mama es 0.6%, y podría ser que evitemos 1 cáncer regional o metastásico, si la prevalencia es 0.2% (-1 a 0)



si la prevalencia es de . Sin embargo, podría ser que no modifiquemos la mortalidad general, ni el número de cáncer avanzado (estadío IIA o mayor), aunque la evidencia es incierta.

**Daños:** en mujeres entre 50 y 69 años sin síntomas de cáncer de mama y bajo riesgo de desarrollarlo a quienes se le realice mamografía en lugar de no hacerlo, podría ser que se produzca un sobrediagnóstico del 17.3% (95%CI 14.7%-20.0%), aunque la evidencia es incierta, también podría ser que haya de 8% hasta un 21% de falsos positivos lo que se relacionó con un riesgo acumulado de 2.9% (1,8% - 6,3%) de experimentar un procedimiento invasivo; además, podría ser que aumentemos los casos de ansiedad, angustia, miedo, y preocupación por el cáncer de mama en mujeres con falso positivo.

**Recomendación:** Debido a que el GEG considera que el balance probablemente favorece a la mamografía, se decidió emitir una recomendación **a favor** de hacer mamografía cada dos años. Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja, los costos son moderados se emitió una recomendación **condicional**.

### Subpoblación de 70 a 74 años

**Beneficios:** En mujeres entre 70 y 74 años sin síntomas de cáncer de mama y bajo riesgo de desarrollarlo, por cada 1000 mujeres a quienes se le realice mamografía en lugar de no hacerlo, podría ser que no modifiquemos la mortalidad general, ni la mortalidad por cáncer de mama. En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para el desenlace de calidad de vida.

**Daños:** En mujeres entre 70 y 74 años sin síntomas de cáncer de mama y bajo riesgo de desarrollarlo, por cada 1000 mujeres a quienes se le realice mamografía en lugar de no hacerlo, podría ser que 68 mujeres atraviesen biopsias innecesarias y se podría producir ansiedad por falso positivo.

**Recomendación:** Si bien se observó beneficios y daños pequeños, la evidencia era escasa como para poder hacer un adecuado balance de los efectos. Sin embargo, el GEG se consideró que para este grupo poblacional no se encuentra disponible otras herramientas de tamizaje de cáncer de mama, esto sumado a que esta población es vulnerable para malos desenlaces de la enfermedad, por lo cual el uso de la mamografía como tamizaje de cáncer de mama aumentaría la equidad. Por este motivo, se estableció una recomendación **a favor** de hacer mamografía cada dos años. Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja, se estableció una fuerza **condicional** a la recomendación y se especificó que esta intervención solo se realizará después de una evaluación individualizada de los posibles beneficios y daños del tamizaje.

Se emitieron BPC sobre las características de las mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama, sobre la evaluación de la mamografía según el BI-RADS y sobre las posibles situaciones en las que se podría realizar mamografía para tamizaje en mujeres ente 40 y 49 años.

### Pregunta 5: En mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama, mamografía negativa y hallazgo de densidad mamaria incrementada, ¿se debería realizar ultrasonografía mamaria adicional?

En el reporte mamográfico, la densidad mamaria es una característica de la mama que se reporta en el apartado “composición de la mama” y es independiente a la categorización de 7 categorías

según BI- RADS que se da en base a los hallazgos mamarios. BI-RADS clasifica la densidad mamaria en 4 categorías (25):

- a. Las mamas están compuestas por tejido adiposo casi en su totalidad
- b. Se observan sectores dispersos de densidad fibroglandular
- c. Las mamas son heterogéneamente densas.
- d. Las mamas son muy densas.

Se ha reportado una probabilidad de 2 a 4 veces mayor de cáncer de mama en mujeres con densidad mamaria heterogéneamente densas o muy densas y reporte mamográfico normal o benigno en comparación con mujeres con mamas con una densidad mamaria menor al 10% (26, 27), y no existe un consenso sobre la estrategia de tamizaje adicional en este subgrupo poblacional. Por ende, se pretende evaluar los beneficios y daños de añadir la ultrasonografía a mujeres con densidad mamaria incrementada (clasificación BI-RADS de densidad mamaria “c” o “d”) y mamografía negativa (clasificación BI-RADS “1=normal” o “2=lesiones benignas”).

**Evidencia:** Encontramos seis RS (28-33). Elegimos la RS de Yuan et al 2020 (28), la RS de Rebolj et al 2018 (29) y la RS de Hadidi et al 2021 (32) debido a su calidad metodológica y a que reportaban los desenlaces de interés.

**Beneficios:** Tomando en cuenta una probabilidad pretest de 0.4%, en mujeres sin síntomas de cáncer de mama, bajo riesgo de desarrollarlo, mamografía negativa y hallazgo de densidad mamaria incrementada, por cada 1000 mujeres a quienes se les realice ultrasonografía adicional en lugar de no hacerlo, podría ser que 4 (4 a 4) mujeres tengan resultados verdaderamente positivos (28) y se les daría tratamiento temprano de cáncer de mama. Además, 876 (867 a 876) tengan un resultado verdadero negativo (28) y se confirmaría el descarte de cáncer de mama.

**Daños:** Según la RS de Hadidi et al 2021(32), en mujeres sin síntomas de cáncer de mama, bajo riesgo de desarrollarlo, mamografía negativa y hallazgo de densidad mamaria incrementada, por cada 1000 mujeres a quienes se les realice ultrasonografía adicional en lugar de no hacerlo, podría ser que 120 (120 a 129) mujeres tengan un resultado falso positivo, por lo cual se les indicaría exámenes diagnósticos adicionales innecesarios. Además, podría ser que a 26 (+26 a +30) mujeres más se soliciten exámenes adicionales y que no se detecten falsos negativos, aunque la evidencia es incierta.

**Recomendación:** Debido a que los potenciales daños han sido considerados más grandes que los potenciales beneficios de la adición de ultrasonografía a mamografía negativa y los costos serían moderados, el GEG decide emitir una recomendación **en contra** de la ultrasonografía adicional a mamografía en mujeres con densidad mamaria grado “c”. Debido a que la certeza de la evidencia es muy baja, se emite una recomendación **condicional**.

## VII. Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers*. 2021;13(17).
3. Sanitaria Odlel. Situación de morbilidad y mortalidad en Cáncer de Mama EsSalud 2008 - 2021. Lima: EsSalud; 2022.
4. Migowski A, Silva GAE, Dias MBK, Diz M, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. II - New national recommendations, main evidence, and controversies. *Cadernos de saude publica*. 2018;34(6):e00074817.
5. 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.
6. Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
7. 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.
8. 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*. 2016;353:i2089.
9. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(19):1445-57.
10. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2009;151(10):727-37.
11. Moher D LJ. Breast cancer screening: Part A. An evidence report to inform an update of the Canadian Task Force on Preventive Health Care 2011 Guideline: Public Health Agency of Canada; 2017.
12. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003(2).
13. Parikh JR. ACR Appropriateness Criteria on palpable breast masses. *J Am Coll Radiol*. 2007;4(5):285-8.
14. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137(5 Part 1):347-60.
15. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *Jama*. 1999;282(13):1270-80.
16. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
17. Sippo DA, Burk KS, Mercaldo SF, Rutledge GM, Edmonds C, Guan Z, et al. Performance of Screening Breast MRI across Women with Different Elevated Breast Cancer Risk Indications. *Radiology*. 2019;292(1):51-9.

18. Saadatmand S, Geuzinge HA, Rutgers EJT, Mann RM, de Roy van Zuidewijn DBW, Zonderland HM, et al. MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRisc): a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1136-47.
19. Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast cancer research : BCR.* 2015;17(1):63.
20. Canelo-Aybar C, Ferreira DS, Ballesteros M, Posso M, Montero N, Solà I, et al. Benefits and harms of breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: A systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer. *Journal of medical screening.* 2021;28(4):389-404.
21. Salz T, Richman AR, Brewer NT. Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes. *Psycho-oncology.* 2010;19(10):1026-34.
22. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):244-55.
23. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;2013(6):Cd001877.
24. Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2013;17(13):1-170, v-vi.
25. American College of Radiology. BI-RADS sistema de informes y registros de datos de estudios por imágenes de la mama. 5ª ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2016.
26. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *New England journal of medicine.* 2007;356(3):227-36.
27. Kim S, Tran TXM, Song H, Ryu S, Chang Y, Park B. Mammographic Breast Density, Benign Breast Disease, and Subsequent Breast Cancer Risk in 3.9 Million Korean Women. *Radiology.* 2022:212727.
28. Yuan WH, Hsu HC, Chen YY, Wu CH. Supplemental breast cancer-screening ultrasonography in women with dense breasts: a systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer.* 2020;123(4):673-88.
29. Rebolj M, Assi V, Brentnall A, Parmar D, Duffy SW. Addition of ultrasound to mammography in the case of dense breast tissue: systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer.* 2018;118(12):1559-70.
30. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC cancer.* 2009;9(1):1-9.
31. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):268-78.
32. Hadadi I, Rae W, Clarke J, McEntee M, Ekpo E. Diagnostic Performance of Adjunctive Imaging Modalities Compared to Mammography Alone in Women with Non-Dense and Dense Breasts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical breast cancer.* 2021;21(4):278-91.
33. European Commission. European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC): European guidelines on breast cancer screening and diagnosis. Tailored screening in women with high breast density: Hand-held ultrasound. Varese, Italia: European Union; 2019 [cited 2022 June]. Available from: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/dense-breast/HHUS>.