

Tomografía de coherencia óptica para la evaluación de márgenes tumorales durante la cirugía de cáncer de mama

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE INTERÉS TECNOLÓGICO DE SALUD

A
Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fundación Progreso y Salud

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Tomografía de coherencia óptica para la evaluación de márgenes tumorales durante la cirugía de cáncer de mama

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Llanos Méndez, Aurora

Tomografía de coherencia óptica para la evaluación de márgenes tumorales durante la cirugía de cáncer de mama. -- Aurora Llanos-Méndez. -- Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2023.

71 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 1266-2023

1. Neoplasias de la Mama / cirugía 2. Tomografía de Coherencia Óptica / métodos / tendencias I. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía II. España. Ministerio de Sanidad

Autora: Aurora Llanos-Méndez.

Documentación: Antonio Romero-Tabares.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de junio de 2022.

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, 5. Edificio Arena 1. Planta Baja.

41020 Sevilla. España - Spain

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

www.aetsa.org

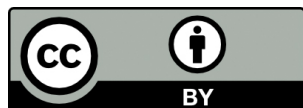
MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

NIPO: 133-23-076-4

Depósito Legal: SE 1266-2023

DOI: <http://doi.org/10.52766/BBJJ6659>



Tomografía de coherencia óptica para la evaluación de márgenes tumorales durante la cirugía de cáncer de mama © 2023 by Aurora Llanos Méndez is licensed under Attribution 4.0 International. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Cita sugerida: Llanos Méndez A. Tomografía de coherencia óptica para la evaluación de márgenes tumorales durante la cirugía de cáncer de mama. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2023.

Tomografía de coherencia óptica para la evaluación de márgenes tumorales durante la cirugía de cáncer de mama

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

Planificación y diseño de la investigación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, elaboración del manuscrito por Dra. Aurora Llanos Méndez. Documentación por Dr. Antonio Romero Tabares.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. José Manuel de León Carrillo, Coordinador de la Unidad de Patología Mamaria. U.G.C. de Ginecología y Patología Mamaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

El Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y la autora agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de la autora, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	11
Datos generales	13
Nombre de la tecnología	13
Compañía comercial elaboradora del producto.....	13
Breve descripción de la tecnología	13
Población diana.....	17
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	18
Área de especialización/abordaje	18
Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	19
Desarrollo y uso de la tecnología	21
Grado de desarrollo de la tecnología	21
Tipo y uso de la tecnología	21
Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología.....	21
Relación con tecnologías previas.....	21
Tecnología alternativa en uso actual	21
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	26
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones.....	26
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica	27
Incidencia/prevalencia.....	27
Carga de enfermedad.....	28
Requerimientos para usar la tecnología.....	29
Requerimiento de infraestructura y formación	29
Coste y precio unitario	29
Riesgos y Seguridad	31
Eficacia/efectividad	33
Resultado de la búsqueda	33
Descripción y calidad de los artículos.....	33
Principales resultados	41
Evaluación económica	47

Impactos.....	49
Impacto en salud.....	49
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología.....	49
Impacto económico de la tecnología.....	49
Impacto en la organización.....	50
Difusión e introducción esperada de la tecnología.....	51
Recomendaciones e investigación en curso.....	53
Investigación en curso.....	53
Guías y directrices.....	53
Puntos clave.....	55
Anexos.....	57
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha de evaluación.....	57
Anexo 2. Estrategias de búsqueda.....	59
Anexo 3. Diagrama de flujo.....	60
Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo.....	61
Anexo 5. Evaluación de la calidad.....	63
Anexo 6. Análisis del efecto umbral.....	65
Referencias.....	67

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características técnicas de los equipos OCT.....	16
Tabla 2. Coste de los equipos OCT.....	29
Tabla 3. Características de los estudios seleccionados.....	36
Tabla 4. Resultados de validez de los estudios	45
Tabla 5. Resultados de la variabilidad intraclase	46
Figura 1. Funcionamiento básico del interferómetro de Michelson	15
Figura 2. Incidencia de cáncer de mama estandarizada por edad	27
Figura 3. Tasa de mortalidad por cáncer de mama estandarizada por edad	28
Figura 4. Evaluación de riesgo de sesgo según QUADAS-2	41
Figura 5. Metaanálisis de los valores de sensibilidad	42
Figura 6. Metaanálisis de los valores de especificidad	42
Figura 7. Metaanálisis del cociente de probabilidad positivo	43
Figura 8. Metaanálisis del cociente de probabilidad negativo	43

Datos generales

Nombre de la tecnología

Tomografía de coherencia óptica (OCT).

Compañía comercial elaboradora del producto

Algunos de los equipos OCT disponibles para su uso, principalmente en oftalmología son⁽¹⁾:

- Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California).
- Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany).
- RTVue (Optovue, Inc, Fremont, California).
- 3D-OCT 1000/200 (Topcon Medical Systems, Inc, Paramus, New Jersey).
- Biopitgen Envisu SD-OCT (Biopitgen, Inc, Research Triangle Park, North Carolina).
- SOCT Copernicus HR (Optopol Technology, SA, Zawiercie, Poland).
- Telesto II (Thorlabs, Inc, Newton, New Jersey).
- OCT III Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California).

Breve descripción de la tecnología

La OCT es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva que permite obtener imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una elevada resolución. El funcionamiento es similar al del ecógrafo, con la diferencia de que se utiliza luz en lugar de ondas acústicas, lo que permite obtener una resolución de las imágenes 10 veces superior a las ecografías⁽²⁾ pues la velocidad con la que se desplazan las ondas lumínicas es mayor a las acústicas⁽³⁾. Mientras que la profundidad de la imagen estaría limitada a 2-3 milímetros en tejidos no transparentes, con los aparatos de última generación se consigue diferenciar estructuras con una resolución inferior a 2 micras. Con estas resoluciones sería posible adquirir imágenes que representan la

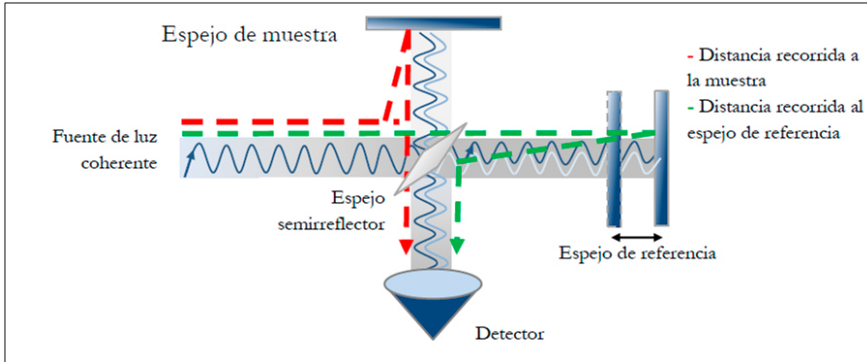
morfología arquitectónica del tejido⁽⁴⁾. El rayo de luz es dirigido al tejido del cual se debe obtener la imagen y la estructura interna es medida de forma no invasiva midiendo el retraso en el eco de la luz al ser reflejado de las microestructuras, ya que la luz se propaga a una velocidad variable en función del medio en que se encuentre⁽²⁾.

Se basa en el principio de interferometría de baja coherencia (interferómetro de Michelson) para medir la dispersión óptica de ondas de luz cercanas al infrarrojo (1.310nm), creando una imagen similar a una ecografía basada en múltiples escaneos paralelos y realización de cortes transversales micrométricos mediante la luz sobre el tejido a estudiar⁽⁴⁾. El interferómetro óptico suma dos ondas electromagnéticas en dos rayos de luz, el de referencia y el de señal. Los rayos se recombinan y el resultado llega al detector, que medirá su potencia⁽²⁾. Pueden crearse imágenes bi y tridimensionales⁽⁴⁾.

El interferómetro de Michelson (Figura 1) está compuesto por una fuente de luz, un divisor de haces, un espejo de referencia y un detector^(2,5):

- Fuente de luz: la luz de baja coherencia puede generarse mediante un diodo superluminiscente o un láser ultrarrápido (titanio: zafiro)⁽⁴⁾ que emite un haz luminoso de banda ancha en el espectro infrarrojo (820 a 840 nm)^(2,5). Esta longitud de onda permite el estudio de los tejidos gracias a su limitada absorción por los mismos.
- Divisor de haces: el haz de luz se divide en dos haces, uno de ellos irá dirigido al espejo de referencia (haz de referencia) y el otro al blanco a evaluar (haz de exploración), que es el que estará en contacto con la microestructura de los tejidos a investigar y se reflejará con diferente retraso según el grosor y la distinta reflectividad de los mismos⁽⁵⁾.
- Espejo de referencia: la luz reflejada desde el blanco se compara con la luz reflejada por el espejo de referencia y cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo, se produce el fenómeno de interferencia.
- Detector: el fenómeno de interferencia es captado por el detector, que toma la medida de la potencia de los haces de luz y por tanto el retraso sufrido por las ondas de exploración tras la realización del tejido explorado, y el retraso inducido artificialmente por el espejo en el haz de referencia⁽⁵⁾.

Figura 1. Funcionamiento básico del interferómetro de Michelson.



Fuente: Villanueva B. Análisis de imágenes oftalmológicas de Tomografía por Coherencia Óptica OCT. Valencia: Universitat Politècnica de València; 2017⁽¹⁾.

Como se conoce a la distancia a la que se encuentra el espejo de referencia, se puede determinar la distancia a la que está el tejido diana que ha generado el reflejo y que coincide con el procedente del espejo de referencia. De las diferentes distancias recibidas por el fenómeno de interferencia se obtiene una imagen en sentido axial (*A-scan*). El registro repetido de estas imágenes contiguas permite la construcción de la imagen bidimensional (la tomografía)⁽²⁾. Si obtenemos múltiples *A-scans* desplazando nuestro haz incidente sobre el tejido siguiendo una línea recta, se logra un corte transversal o de barrido (*B-scan*). La obtención de varios *B-scan* en paralelo generará un cubo tridimensional⁽³⁾.

La OCT fue originalmente utilizada en oftalmología y está comercialmente disponible para evaluar el ojo. En los tejidos no transparentes, existe una “ventana biológica” en la que la absorción de longitudes de onda cercanas al infrarrojo es mínima y la luz puede penetrar en el tejido⁽⁴⁾. La ventaja de su aplicación en oftalmología es que la luz incide de forma directa sobre el tejido, sin la necesidad de utilizar transductor⁽²⁾. Además de en oftalmología, es una técnica con diferentes aplicaciones tanto *ex vivo* como *in vivo*, en el diagnóstico de cáncer oral, cáncer de mama, cáncer de ovario, etc⁽⁶⁾. La OCT de dominio espectral ha sido utilizada para adaptarse a una aguja para la realización de biopsia guiada por aguja fina durante la cirugía⁽⁶⁾.

En teoría, la OCT conseguiría imágenes transversales, de alta resolución, a tiempo real para la evaluación intraoperatoria de los márgenes tisulares durante la lumpectomía en el cáncer de mama⁽⁶⁾ y así guiar la resección quirúrgica⁽⁴⁾.

Tabla 1. Características técnicas de los equipos OCT								
	Fabricante	Metodología	Fuente óptica	Longitud de onda (nm)	Velocidad de escaneado/segundo	Profundidad del escáner A	Resolución axial	Resolución transversal
Cirrus™HD-OCT	Carl Zeiss Meditec	SD-OCT	Diodo de superluminescencia	840	27.000-68.000	2 mm (en tejido)	5 µm (en tejido)	15 µm (en tejido)
Spectralis	Heidelberg Eng	SD-OCT	Diodo de superluminescencia	870	40.000	1,8 mm	4-7 µm	14 µm
RTVue	Optovue, Inc	SD-OCT	ND	840±10	26.000	2-2,3 mm	5 µm (en tejido)	15 µm (en tejido)
3D-OCT 1000/2000	Topcon Medical System	SD-OCT	Diodo de superluminescencia	840	18.000-27.000	2,3 mm	5-6 µm	≤20 µm
Biopitgen Envisu SD-OCT	Biopitgen, Inc	SD-OCT	Diodo de superluminescencia	860	32.000	2,5 mm	<4 µm (en tejido)	11-12 µm
SOCT Copernicus +	Optopol Technology, SA	SD-OCT	ND	840	27.000	2 mm	5 µm	12-18 µm
Telesto® II OCT	Thorlabs, Inc	SD-OCT	Diodo de superluminescencia	1300	ND	3,5 mm (aire)	5,5 µm (aire)	13 µm
OCT 3 Stratus OCT	Carl Zeiss Meditec	TD-OCT	Diodo de superluminescencia	820	400-768	2 mm	10 µm	20 µm

ND: datos no disponibles; SD: dominio espectral; TD: dominio de tiempo

Tipos de OCT

Existen diferentes tipos de OCT dependiendo de la tecnología que utiliza cada uno de ellos para la toma de imágenes. Actualmente se dividen según el sistema que utilizan para adquirir la información del tejido y crear la imagen bidimensional⁽¹⁾:

- dominio de tiempo (TD-OCT): en este caso, el espejo de referencia tiene que moverse un ciclo completo en cada barrido axial. La necesidad de este movimiento limita la velocidad del sistema, por lo que está siendo desplazado por los equipos de dominio espectral⁽³⁾.
- dominio espectral (SD-OCT): el espejo de referencia se mantiene fijo y escanea un área con alta velocidad, lo que permite obtener imágenes de más alta definición y menor artefactos de movimiento, que se han mejorado en cuanto a la resolución con los tomógrafos de alta definición (HD-OCT)⁽⁵⁾.
- “*Swept Source*” (SS-OCT): nueva generación de OCT de fuente barrida que utiliza una longitud de onda más larga (generalmente 1050 nm) en comparación con la SD-OCT (840 nm)⁽⁵⁾.

Aspectos negativos

La principal desventaja es que la luz se refleja o es absorbida casi en su totalidad por la mayoría de los tejidos biológicos, por lo que la OCT se limita a los órganos accesibles ópticamente⁽²⁾. La herramienta presenta una profundidad de penetración limitada a unos 2-3 mm, lo que habitualmente requiere que la sonda de OCT se acerque lo suficiente al tejido a evaluar. Por ello, para superar esta limitación se propone la utilización de endoscopia y/o agujas con la sonda OCT⁽⁷⁾. Además, cuenta con curva de aprendizaje que condicionaría el rendimiento obtenido⁽⁸⁾.

Población diana

Mujeres a las que se les realiza cirugía conservadora de mama como tratamiento del cáncer de mama, con la finalidad de obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor.

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La cirugía conservadora de mama ha sido el estándar de elección en el manejo del cáncer de mama en estadios precoces. El objetivo fundamental de la cirugía conservadora es obtener márgenes quirúrgicos, definido como la distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada⁽⁹⁾, libres de tumor sin que ello suponga la extirpación excesiva de tejido sano que pueda comprometer el resultado estético⁽¹⁰⁾ y mantener así una mínima repercusión en la imagen corporal de la paciente, ya que cualquier cirugía adicional tiene un impacto emocional negativo, retrasa la terapia adyuvante y produce costes para los sistemas sanitarios⁽¹¹⁾. Su asociación con radioterapia mamaria ha demostrado ser equivalente a la mastectomía en cuanto a seguridad oncológica⁽¹²⁾. No obstante, el estado de los márgenes en la cirugía conservadora del cáncer de mama es uno de los factores pronósticos más importantes para la recidiva local y el único que depende del cirujano. La presencia de margen afecto duplica el riesgo de recidiva local en comparación con la existencia de márgenes negativos^(10,11). Por ello, la determinación del ancho correcto de escisión de los márgenes quirúrgicos es crucial para prevenir la recidiva local, definida como la reaparición de tejido tumoral de las mismas características biológicas que el primario en la ubicación del tumor primario, o la recidiva regional en los territorios linfáticos próximos a la mama⁽¹²⁾, ya que las cifras de reintervención a menudo superan el 20%⁽⁸⁾. Aproximadamente la mitad de estos procedimientos se realizan en mujeres con márgenes negativos (“sin tinta en el tumor”) con el objetivo de ampliar el margen de seguridad para disminuir el riesgo de recidiva locorregional, a pesar de que el efecto protector de la cirugía de ampliación de márgenes, en el caso de que sean negativos, no ha sido demostrada⁽¹²⁾.

Según la *European Society of Breast Cancer Specialists* (EUSOMA), el número de pacientes que deben someterse a una segunda cirugía por cirugía inicial incompleta debe ser inferior a 10%⁽¹³⁾. Sin embargo, la recurrencia local del cáncer de mama después de la cirugía conservadora en tumores infiltrantes está descrita en un rango de 5%-22%⁽¹⁴⁾.

Área de especialización/abordaje

Cirugía General y del Aparato Digestivo, Oncología Médica, Ginecología, Radiodiagnóstico.

Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

No se han localizado documentos de evaluación de tecnologías sanitarias de la OCT para la evaluación de márgenes quirúrgicos en el cáncer de mama.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Esta tecnología se encuentra comercialmente disponible.

Tipo y uso de la tecnología

Tecnología de uso diagnóstico.

Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

Está indicado para su uso en el ámbito hospitalario especializado.

Relación con tecnologías previas

Terapia complementaria a las actualmente disponibles.

Tecnología alternativa en uso actual

Para la evaluación del estado de los márgenes en cirugía conservadora del cáncer de mama, los datos clínicos del paciente y el estudio radiológico son fundamentales para que el cirujano pueda tener los parámetros suficientes y planificar de forma adecuada la extirpación completa del tumor. La mayoría de los profesionales añaden a la mamografía y ecografía, la resonancia magnética con el fin de valorar la extensión del tumor, multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad. En segundo lugar, el cirujano extirpa el tumor guiado por las imágenes radiológicas, siendo muy importante una imagen de la pieza quirúrgica para confirmar el procedimiento correcto, además de que el anatomopatólogo pueda acceder a la muestra para definir los márgenes libres de tumor, entendido como ausencia de células tumorales en la tinta china⁽¹⁰⁾. Aunque la evaluación de los márgenes quirúrgicos mediante la histopatología puede reducir las cifras de re-intervención en un 9-36%, estas técnicas no han sido adoptadas de forma generalizada debido al consumo de tiempo que supone, a los recursos que necesita⁽¹⁵⁾ y a que la muestra obtenida representa un pequeño porcentaje del margen quirúrgico,

limitando su eficacia, especialmente en el carcinoma ductal *in situ*^(7, 16). En el año 2013⁽¹⁷⁾, la Sociedad de Oncología Quirúrgica (SSO) y la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) publicaron una guía de práctica clínica, cuyas recomendaciones se aceptan en la actualidad, en la que se definió la anchura del margen óptimo para los cánceres invasivos, definido con el criterio “*no ink on tumor*”; es decir, que las células tumorales no resulten tintadas al teñir el margen quirúrgico, y una distancia de seguridad de 2 mm para el carcinoma ductal *in situ*. Las cifras de re-escisión disminuyeron un 35% con esta definición. Sin embargo, las cifras siguen siendo superiores a 10%⁽¹⁸⁾.

Evaluación macroscópica

La técnica más sencilla para determinar el estado de los márgenes es el examen macroscópico de la pieza quirúrgica. El cirujano determinará si el tumor está próximo al margen de resección. La pieza quirúrgica debe orientarse espacialmente con suturas que indiquen la situación respecto a la cavidad residual en la mama. Posteriormente, la pieza se enviaría al patólogo que marcará con tinta china toda la superficie antes de cortarla en secciones⁽⁹⁾.

El procesamiento de los especímenes quirúrgicos no está estandarizado de forma adecuada, dificultando la valoración del efecto de pequeñas diferencias en los márgenes⁽¹²⁾. Además, la palpación es una herramienta subjetiva y una proporción de lesiones se consideran “no palpables” por ser demasiado pequeñas o indetectable a través del tacto⁽¹⁶⁾.

En general, tras realizar una palpación cuidadosa del espécimen quirúrgico⁽¹⁴⁾, se evalúa el estado del margen aplicando tinta al espécimen quirúrgico y midiendo la distancia entre las células tumorales y el área teñida con la tinta. El ancho del margen es la distancia menor de la superficie tintada a la célula tumoral más próxima y el incremento de esta distancia se asoció con una disminución en el riesgo de recidiva locoregional ajustando por posibles variables de confusión. Sin embargo, es difícil determinar la distancia idónea de seguridad, ya que en determinadas circunstancias podría ser recomendable adoptar criterios más estrictos y tratar de lograr distancias de seguridad mayores⁽¹²⁾.

En un trabajo realizado por Goikoetxea *et al.*⁽¹⁴⁾, la evaluación macroscópica intraoperatoria de los bordes obtuvo una tasa de márgenes afectos de 5,7%. Como prueba diagnóstica, obtuvo una sensibilidad de 81% y una especificidad de 71%, con un valores predictivos negativo y positivo de 94,2% y 39%, respectivamente, lo que ocasionaría un elevado número de ampliaciones en la resección de los márgenes con ausencia de tumor residual.

Sistemas de adquisición de imagen intraoperatorias

Además de los procedimientos utilizados de forma previa a la cirugía para la localización del tumor, la toma de imágenes intraoperatorias se utiliza para ayudar a disminuir los márgenes positivos y las tasas de re-escisión en la cirugía conservadora de mama⁽⁸⁾.

- Ultrasonidos: cuentan con ventajas para la localización y resección del tumor, como la disponibilidad, portabilidad, alto perfil de seguridad y la evaluación a tiempo real del blanco quirúrgico incluyendo evaluación en profundidad de la superficie de piel más cercana. Algunos estudios muestran que su uso reduciría las cifras de re-intervención de los márgenes en más de la mitad de los cánceres invasivos, aunque tendría limitaciones en la visualización de cánceres multifocales e *in situ*, así como la dependencia de los resultados en función de la experiencia del operador⁽¹⁶⁾.
- Radiografía de la pieza quirúrgica: los beneficios de este método incluyen los dispositivos relativamente accesibles, portátiles y, comparado con la patología, su menor impacto económico y la rapidez de obtener resultados (15-20 minutos). Debido a estas características, esta técnica sigue siendo el estándar para la evaluación de márgenes⁽¹¹⁾. Sin embargo, este procedimiento sólo predice el estado de los márgenes en un 48% de los casos, no mostrando reducción de las cifras de re-escisión⁽¹⁶⁾.
- Microtomografía computarizada: equipos que toman imágenes en 3 dimensiones en un tiempo relativamente eficiente (<30 minutos). Sin embargo, puede haber variaciones inter-observador y el uso de las escalas de grises puede crear dificultades para distinguir tejido fibroglandular y tumor.
- Tecnología MarginProbe®: utiliza la espectroscopia de radiofrecuencia para la evaluación de márgenes de forma intraoperatoria. Debido a la alta tasa de falsos positivos, especialmente en tejidos no homogéneos⁽¹⁶⁾, este método podría no ser de utilidad en la práctica habitual. Un ensayo clínico mostró una disminución de la re-escisión desde 25,8% a 19,8%, aunque tuvo una baja especificidad, con una tasa de falsos positivos de 53,6%⁽¹⁹⁾.
- ClearEdge™: dispositivo portátil basado en la espectrometría de impedancia que ofrece resultados en 5 minutos.
- Elastografía: técnica que crea imágenes de las propiedades mecánicas del tejido, complementando a la palpación al visualizar los cambios mecánicos en imágenes en 2 o 3 dimensiones⁽¹⁶⁾.

Patología

Actualmente, se utiliza la histopatología con muestras fijadas con formalina y embebidas en parafina como *gold standard* en el estudio de tejido *ex vivo*, aunque sólo se examina entre un 1-2% de los márgenes quirúrgicos. No obstante, la complejidad del proceso hace que no pueda ser realizado intraoperatoriamente de forma habitual⁽²⁰⁾. Métodos para determinar de forma intraoperatoria el estado de los márgenes quirúrgicos serían el estudio mediante cortes por congelación y la citología por impronta. La elección de la técnica a utilizar debe ser determinada por el patólogo de forma individualizada, basándose en los hallazgos de la palpación e inspección, así como en el grado de experiencia del patólogo⁽⁹⁾.

Estudio histológico en parafina

Para la evaluación de los márgenes se fija la pieza en formol tamponado entre 6 y 72 horas y se pinta la superficie con tinta china. Se realizan cortes seriados cada 5 mm en bloques ordinarios o macro-bloques, que permite el estudio de una mayor superficie. El procedimiento se puede realizar por secciones del margen de la pieza (perpendiculares a la superficie) o por afeitado de márgenes, que permite el estudio de una mayor superficie y aumenta la detección de márgenes positivos en comparación con el método perpendicular⁽¹¹⁾.

Análisis de secciones por congelación

Para el análisis de secciones por congelación, el patólogo debe recibir la pieza orientada y sin fijar, marcando las superficies de resección con tinta. Las secciones pueden realizarse de forma seriada, perpendicular al eje mayor de la pieza, de unos 5 mm de grosor. Una vez realizada la inspección ocular y palpación de los cortes, se realizan los cortes por congelación para el estudio microscópico de los márgenes dudosos. Un metaanálisis⁽²¹⁾ mostró una sensibilidad de 86% (IC95%: 78%-91%) con una especificidad de 96% (IC95%: 92%-98%). El inconveniente que presenta es que no todos los márgenes se pueden evaluar de esta forma intraoperatoriamente por el tiempo que requiere (incremento medio de 30 minutos por sección⁽⁸⁾) y porque los márgenes con tejido adiposo no se pueden seccionar correctamente por congelación. Además, carcinomas lobulillares infiltrantes, carcinomas infiltrantes con extenso componente intraductal y los intraductales puros se delimitan con dificultad⁽⁹⁾.

Citología por impronta

La utilización de la citología intraoperatoria debe realizarse antes de marcar con tinta china las superficies de la pieza quirúrgica. Mediante esta técnica

se pone en contacto directo el portaobjeto con la pieza quirúrgica o lesión superficial para la toma de muestras celulares. Se basa en que las células tumorales se adhieren al contacto con la laminilla, mientras que las células grasas no. Estas células se fijan con alcohol, se tiñen con hematoxilina y eosina y se examinan⁽⁹⁾. La información es obtenida de manera rápida, lo que puede permitir establecer un diagnóstico preliminar del proceso y modificar o no la conducta terapéutica⁽²²⁾. Esta técnica tiene una sensibilidad de 91% (IC95%: 71%-97%) y especificidad de 95% (IC95%: 90%-98%)⁽²¹⁾, es de bajo coste y no conlleva pérdida de material. Sin embargo, su uso no está extendido ya que requiere un patólogo entrenado, es susceptible de artefactos superficiales y no proporciona información sobre la presencia de células cancerígenas debajo de la superficie, por lo que no es posible determinar márgenes estrechos y negativos^(23,24).

Otras tecnologías en desarrollo

Imagen fluorescente

Esta técnica ha cobrado un gran impulso como método para evaluar los márgenes tumorales de forma intraoperatoria. Las sondas de imágenes fluorescentes que incluyen verde indocianina han mostrado una alta validez diagnóstica en esta indicación. Administrando verde indocianina a una dosis de 0,25 mg/kg de peso 25 minutos antes de la escisión tumoral, se ha conseguido una sensibilidad y especificidad de 82% y 93%, respectivamente⁽⁸⁾. Zhang *et al.*⁽²⁵⁾ registraron una sensibilidad de 63% y un valor predictivo positivo de 79% después de inyectar 1 mg/kg de azul de metileno 3 horas antes de la cirugía⁽²⁵⁾. Sin embargo, la eficacia de esta técnica para reducir las cifras de re-intervención en la cirugía conservadora de mama no ha sido determinada⁽¹⁶⁾.

Espectroscopía Raman

El análisis de materiales mediante espectroscopía Raman se basa en el examen de la luz dispersada por un material al incidir sobre él un haz de luz monocromático, es decir, un láser, permitiendo así su identificación. Es una técnica no invasiva⁽²⁶⁾. A pesar de tener una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de carcinoma, podría tener limitaciones debido a las mediciones puntuales con largos tiempos de adquisición de 1 segundo por punto, lo que hace que no pueda rastrear rápidamente grandes áreas de superficie⁽²³⁾. En el sistema para la obtención de imágenes moleculares con codificación Raman (REMI) se aplican tópicamente nanopartículas dirigidas sobre tejidos extirpados para permitir la visualización rápida de un panel multiplexado de biomarcadores de superficie celular en las superficies de los

márgenes quirúrgicos. Un estudio ha mostrado un 89,3% de sensibilidad y 92,1% de especificidad para la detección de carcinoma de mama⁽²⁷⁾.

Espectrometría de masas de trampa iónica lineal de alta resolución

Sistema que consiste en un dispositivo similar a un bolígrafo que permite identificar tejido cancerígeno durante la cirugía. Se basa en el análisis metabolómico de los perfiles metabólicos de los tejidos a estudio, ya que difieren en los tejidos neoplásico y sanos. El sistema MasSpec Pen establece unos modelos predictivos, de forma que pueda diferenciar tejido normal y oncológico a tiempo real, ya que puede analizar la solución obtenida durante la cirugía en 10 segundos. En estudios *ex vivo* se han alcanzado altas cifras de sensibilidad (87,5%) y especificidad (100%) en el cáncer de mama⁽²⁸⁾.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Con las altas resoluciones obtenidas, la OCT realizaría “biopsias ópticas” capturando imágenes de alta resolución para así representar la morfología arquitectónica que se encuentra con mayor frecuencia en la histología. El uso de la OCT podría ser una herramienta que sustituya a la histología convencional en la investigación y tratamiento del cáncer de mama. Su uso podría permitir evaluar de forma rápida áreas de tejido mamario con arquitectura o morfología sospechosa de malignidad, y así guiar a nivel celular la cirugía de resección del cáncer al escanear los márgenes tumorales para detectar la presencia de enfermedad residual, focos tumorales o potencialmente incluso células tumorales metastásicas⁽⁴⁾.

Las potenciales ventajas que ofrecería en esta indicación serían conseguir una resección tumoral más completa, consiguiendo mejorar los resultados y la calidad de vida de las pacientes, así como reducir los costes asociados al seguimiento de la cirugía y los largos tratamientos postoperatorio⁽²⁾.

Además, es una tecnología capaz de capturar imágenes microscópicas a tiempo real sin la necesidad de utilizar contrastes exógenos⁽⁶⁾.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

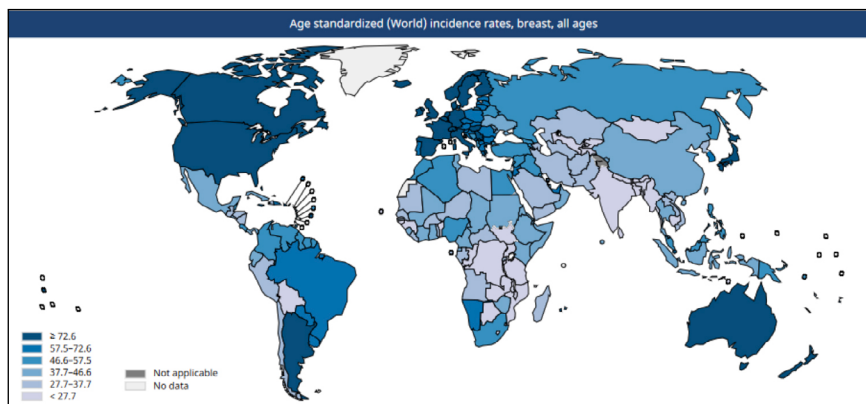
La OCT es una tecnología que está comercialmente disponible contando con el marcado CE.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia/prevalencia

En 2020, el tumor más frecuentemente diagnosticado en el mundo fue el de mama, con 2.261.419 nuevos diagnósticos (el 12,5% de todos los cánceres diagnosticados) y con una mortalidad de 684.996 personas. La incidencia acumulada en mujeres fue de 5,20 casos (Figura 2). En Europa occidental se produjeron 169.016 nuevos diagnósticos con una incidencia acumulada de 9,69, ocasionando 43.706 fallecimientos⁽²⁹⁾ (Figura 3). En España se diagnosticaron 34.750 nuevos casos⁽³⁰⁾.

Figura 2. Incidencia de cáncer de mama estandarizada por edad.



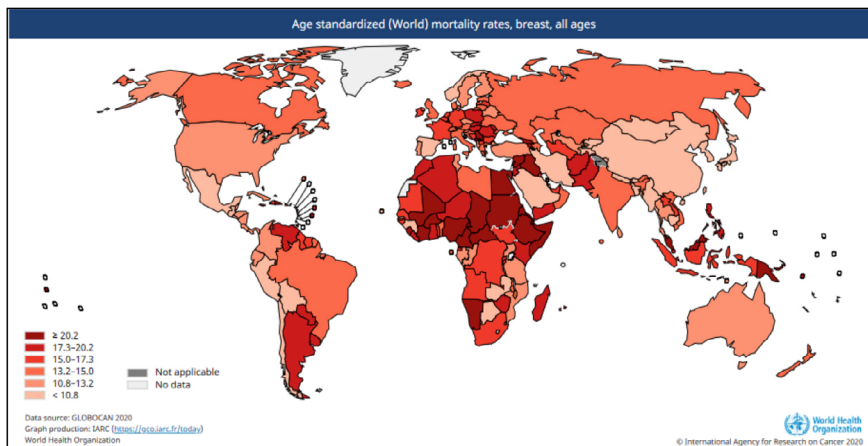
La cirugía conservadora de la mama es el tratamiento más común en estadios iniciales de la enfermedad, con similares cifras de supervivencia que la mastectomía aunque proporcionando mejores resultados estéticos⁽²⁰⁾. Entre el 60-70% de las mujeres con cáncer de mama se someten a este tipo de cirugía para la resección tumoral⁽³¹⁾.

Carga de enfermedad

De forma general, la mortalidad por cáncer en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas, reflejo de las mejoras en la supervivencia de los pacientes debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y los avances terapéuticos. Sin embargo, los tumores fueron la segunda causa de mortalidad en España en 2021, detrás de la enfermedad cardiovascular. Entre los fallecimientos por tumor en mujeres, las localizaciones más frecuentes fueron pulmón, colon, páncreas y mama (con 6.614 fallecimientos). En el cáncer de mama, la mortalidad representa el 19% de la incidencia⁽³⁰⁾.

El éxito de la cirugía conservadora de la mama está condicionada por una adecuada resección de los márgenes tumorales y un resultado cosmético bueno para el paciente. Sin embargo, aproximadamente en el 20% de los casos es necesario repetir la cirugía para completar la resección de los márgenes. La cirugía para la reexcisión puede ocasionar una importante carga física, psicológica y económica para las pacientes, además de un mayor riesgo de complicaciones, empeoramiento estético y costes adicionales que de media pueden ser superiores los 10.000 \$ (EE.UU.) por paciente⁽¹⁶⁾ (9.143 € [04/08/2023]).

Figura 3. Tasa de mortalidad por cáncer de mama estandarizada por edad.



Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

Esta tecnología requiere un tiempo de entrenamiento, dado que los resultados obtenidos son operador dependiente. La media de tiempo de entrenamiento recogido por los autores fue de 1,5 horas⁽¹⁶⁾ a 3,4 horas⁽³²⁾. Los evaluadores más experimentados tendrían, de forma más probable, resultados más exactos que los menos experimentados, mejorando así la sensibilidad y especificidad en función de la experiencia previa. Esta variable influyó de forma significativa en la exactitud de la puntuación en el modelo de regresión logística realizado. Por otro lado, en el estudio de Erickson *et al.* 2020⁽³³⁾, la media de la puntuación obtenida por los evaluadores mostró una mayor precisión en las imágenes positivas y negativas y una mayor separación entre las imágenes positivas y negativas en comparación con las puntuaciones obtenidas individualmente, lo que indicaría un rendimiento superior incluso al de los evaluadores más experimentados. Del mismo modo, el área bajo la curva (AUC) calculada para cada evaluador mostró el efecto del entrenamiento en el rendimiento, mientras que la calculada en global, combinando a los evaluadores más y menos experimentados, mejoraron el AUC individual.

Coste y precio unitario

Los precios de los equipos OCT oscilan entre 7.543 y 83.031 euros (Tabla 2).

Tabla 2. Coste de los equipos OCT

	Fabricante	Metodología	Precio*
Cirrus® HD-OCT	Carl Zeiss Meditec	SD-OCT	19.735
Spectralis	Heidelberg Eng	SD-OCT	32.190
RTVue	Optovue, Inc	SD-OCT	15.828
3D-OCT 1000/2000	Topcon Medical System	SD-OCT	15.954
Biopitgen Envisu SD-OCT	Biopitgen, Inc	SD-OCT	ND
SOCT Copernicus +	Optopol Technology, SA	SD-OCT	10.636
Telesto® II OCT	Thorlabs, Inc	SD-OCT	68.500 - 83.031
OCT 3 Stratus OCT	Carl Zeiss Meditec	TD-OCT	7.543

* Todos los precios en euros. Cambio EUR/USD 04/08/2023: 1 \$ = 0,91 €
ND: datos no disponibles; SD: dominio espectral; TD: dominio de tiempo
Fuentes: <https://bimedis.com/carl-zeiss-cirrus-hd-oct-m353780>; <https://www.docmarket.eu/other/D3QRJGNM-optopol-soct-copernicus-oct-unit?spr=en>

Riesgos y Seguridad

Los trabajos seleccionados no recogieron efectos adversos secundarios al uso de la OCT, probablemente debido a la naturaleza no invasiva de la tecnología en la evaluación de los márgenes quirúrgicos durante la cirugía del cáncer de mama.

Eficacia/efectividad

La metodología utilizada se muestra en el Anexo 1.

Resultado de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos referenciales Medline y Embase (Anexo 2), se recuperaron 114 referencias bibliográficas. Después de eliminar dos referencias duplicadas, se procedió a la selección de las citas por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos en el Anexo 1. Se recuperaron 28 artículos a texto completo, de los cuales 23 se descartaron en el posterior proceso de discriminación, quedando para su análisis 5 artículos originales (Anexo 3 y 4).

Descripción y calidad de los artículos

Se han localizado 5 estudios de pruebas diagnósticas^(16, 23, 33-35) en los que se evaluó la validez y/o precisión de la prueba en la detección de márgenes quirúrgicos. En dos de ellos se compartió la misma población a estudio, ofreciendo diferentes medidas de resultado^(33, 34).

Estudios originales

Los 5 estudios recuperados de pruebas diagnósticas tuvieron como objetivo comparar la OCT con la histopatología en la evaluación de márgenes quirúrgicos de pacientes a las que se les ha realizado cirugía conservadora de la mama como tratamiento de cáncer de mama. El estudio de Erickson *et al.*^(33, 34) evaluó la validez diagnóstica y precisión de la OCT en la cirugía del cáncer de mama presentando sus resultados en 2 publicaciones.

Descripción de la población e intervención

La población a estudio fueron mujeres (entre 35 y 71) con una media de edad entre 59 y 66 años a las que se les realizó cirugía conservadora de la mama^(16, 23, 34) o mastectomía (n=13)⁽³⁴⁾. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo^(34, 35) (entre el 71% y 43%) e *in situ*^(16, 23) (entre el 48% y 31,9%), principalmente de tamaño ≤ 2 cm (Tabla 3). Se evaluaron un amplio número de imágenes tomadas de la masa tumoral extirpada o de las regiones de interés⁽¹⁶⁾, que oscilaron entre 50 en el trabajo de Erickson *et al.*⁽³⁴⁾ y 2.191 en el de Zysk *et al.*⁽³⁵⁾. Se compararon las imágenes de los

especímenes quirúrgicos obtenidas por OCT con la histología en aquellas muestras que pudieron enviarse al laboratorio^(33,34).

Los equipos OCT fueron similares en los estudios recuperados, todos con tecnología dominio espectral (excepto Zysk *et al.*⁽³⁵⁾ que utilizaron un equipo SS-OCT), con longitud de onda central de entre 1300 y 1330 nm. Las imágenes 2D de la OCT se mostraron en la pantalla del ordenador con resoluciones axiales de entre 5,5 µm y 9 µm, un ancho de imagen de 8,8-9 mm y una velocidad de fotogramas de 8 a 11,5 fotogramas por segundo (Tabla 3). En el trabajo de Kennedy *et al.*⁽¹⁶⁾, también se tomaron imágenes en 3D.

El procedimiento seguido fue realizado según protocolo. Se utilizó una sonda portátil integrada en un sistema de OCT en dos trabajos^(34,35). El cirujano utilizó la OCT para la evaluación de los especímenes extirpados y en el estudio de Erickson *et al.*⁽³⁴⁾, también del lecho quirúrgico (parte posterior, anterior, inferior, medial y lateral), aunque no pudieron compararse con la histología. Las regiones seleccionadas para la OCT se basaron en la sospecha visual o la palpación^(16,23,34,35) y de manera opcional, con radiografía del espécimen quirúrgico⁽²³⁾.

De forma opcional se procedió a la escisión de márgenes quirúrgicos en el estudio de Erickson *et al.*⁽³⁴⁾, decisión que no fue tomada en base a las imágenes OCT, sino que se determinó mediante la palpación e inspección visual. Las muestras fueron marcadas (teñidas) para localizar el lugar donde se habían tomado las imágenes OCT y se procedió a su análisis histopatológico. En el trabajo de Zysk *et al.*⁽³⁵⁾ se incorporó el software ISAM para proporcionar una resolución uniforme de toda la imagen.

Definición de positivo:

Las imágenes obtenidas por la OCT fueron evaluadas por varios observadores (entre 3 y 7) en todos los estudios excepto en Nguyen *et al.*⁽²³⁾, donde un solo revisor evaluó en una sola sesión el set de imágenes seleccionadas para su clasificación en función de sus características normales (negativo) o anormales (positivo). Se seleccionaron entre 2 y 10 imágenes de cada muestra tumoral extirpada, que se correlacionaron, como márgenes, con la histología.

La definición de positivo fue variable. En 2 trabajos^(34,35) se le asignó una puntuación a cada imagen en función de la probabilidad o seguridad con la que el evaluador la definiera como “cáncer” o “no cáncer”. La puntuación final fue, en un caso, la mediana de las puntuaciones de los evaluadores para cada imagen⁽³⁵⁾, y en el otro el resultado se consideró negativo cuando al menos 3 de los 5 evaluadores estuvieron completamente seguros de que la imagen correspondía tejido no canceroso (puntuación 1), mientras que cualquier nivel de sospecha se consideró positivo (puntuación 2, 3 o 4). En el resto de los trabajos^(16,23) se definieron los criterios cualitativos para

considerar la imagen como positiva. La evaluación de las imágenes se realizó en función de los patrones morfológicos, la intensidad de la dispersión o la localización y extensión de las regiones de interés. En la histopatología, se definió como positivo la localización de cáncer con una distancia del tumor al borde de la pieza $<1\text{ mm}^{(16)}$.

En el estudio de Zysk *et al.*⁽³⁵⁾ se realizó, además, un análisis por paciente para determinar el impacto del dispositivo en la toma de decisiones.

Tabla 3. Características de los estudios seleccionados

		Erickson 2015 ⁽³⁴⁾	Kennedy 2020 ⁽¹⁶⁾	Nguyen 2009 ⁽²³⁾	Zysk 2015 ⁽³⁵⁾
Localización		EE.UU.	Australia	EE.UU.	EE.UU y China 2012-2013
n		35	71	20	47
Edad media ± DE (años)		61±13	59±11	66 (rango 41-84)	62 (rango 27-81)
Tipo de carcinoma* (%)	in situ	- ductal: 23 (66) - lobular: 4 (11)	- ductal: 44 (62)	- ductal: 15 - lobular: 1	- ductal: 15
	invasivo	- ductal: 25 (71) - lobular: 4 (11) - mamario: 1 (3) - micropapilar: 1 (3)	- ductal: 43 (61) - lobular: 8 (11) - mucinoso: 3 (4) - mixto: 2 (3) - micropapilar: 1 (<1) - apocrino: 1 (<1) - papilar sólido: 2 (3)	- ductal infiltrante: 2 - ductal: 9 - papilar: 1 - mamario: 2 - hiperplasia atípica ductal: 1	- ductal: 20 (43) - ductal invasivo +in situ: 6 (13) - lobular: 2 (4) - ductal+lobular: 3 (6) - tubular: 1 (2)
	no tumor	2 (6)	3 (4)	0	0
Tamaño tumoral (%)	<1 cm:	13 (37)	15 (21)	ND	ND
	1- 2 cm:	11 (31)	27 (38)		
	>2 cm:	10 (29)	26 (37)		
Margen tumoral más cercano	<1 mm	3 (8)	32 (45)	ND	ND
	1- 3 mm	10 (28)	25 (35)		
	>3 mm	21 (58)	11 (15)		
Tipo de cirugía (n)		escisión local amplia (22) mastectomía (13)	conservadora (71)	conservadora	conservadora
Muestra		- lecho quirúrgico - masa tumoral extirpada	- masa tumoral extirpada - 2 márgenes por lesión (68)	20 lumpectomías	cirugía conservadora (229)

Tabla 3. Características de los estudios seleccionados (continuación)					
		Erickson 2015⁽³⁴⁾	Kennedy 2020⁽¹⁶⁾	Nguyen 2009⁽²³⁾	Zysk 2015⁽³⁵⁾
Imágenes evaluadas		50	154 ROIs	210 (10 por espécimen)	2191 (4 por espécimen)
Exclusiones (n)		ND	<ul style="list-style-type: none"> - daño termal extensivo (3) - registro no concluyente con histología (4) - contacto insuficiente entre la muestra, la capa de silicona y la ventana de imagen (3) - artefactos en la imagen (4) - datos de elasticidad insuficientes (2) - DCIS mucinoso (2) - tamaño <1 mm (2) 	<ul style="list-style-type: none"> - cambios en el programa o procedimiento quirúrgico (2) 	<ul style="list-style-type: none"> - enfermedad multicéntrica - estadio T4 - implante de mama - QT neoadyuvante - RT o cirugía previa - embarazo - lactancia
OCT	Aparato	Praevium Research	TEL220C1, Thorlabs	SLD1C, B&W Tek	ND
	Muestra	escisiones	escisiones	escisiones	escisiones
	Características	<ul style="list-style-type: none"> - SD-OCT - longitud de onda: 1330nm - ancho de banda: 105nm 	<ul style="list-style-type: none"> - SD-OCT - longitud de onda: 1300nm - ancho de banda: >170nm 	<ul style="list-style-type: none"> - SD-OCT - longitud de onda: 1310nm - ancho de banda de 92nm 	<ul style="list-style-type: none"> - SS-OCT - longitud de onda: 1300nm
	Resolución	axial y transversal: 9µm ancho imagen: 8,8mm	axial: 5,5µm	axial: 5,9µm transversal: 35µm	<15µm ancho imagen: 9mm
	Fotogramas	2D 11,5 por segundo	2D-3D	2D 8-9 por segundo	>2,3cm/segundo
	Positivo	<ul style="list-style-type: none"> puntuación† ≥2 - alta intensidad de dispersión - patrones morfológicos heterogéneos y densos 	<ul style="list-style-type: none"> - tejido sólido >1 mm de diámetro - continuidad en profundidad - no estructuras en banda 	<ul style="list-style-type: none"> - dispersión de alta intensidad - localización de la dispersión - distribución heterogénea - características morfológicas 	<ul style="list-style-type: none"> mediana de la puntuación en la escala†=6 (según sombra, brillo y textura)

Tabla 3. Características de los estudios seleccionados (continuación)

		Erickson 2015 ⁽³⁴⁾	Kennedy 2020 ⁽¹⁶⁾	Nguyen 2009 ⁽²³⁾	Zysk 2015 ⁽³⁵⁾
Evaluadores	(n)	5	7 (2 cirujanos, 2 ingenieros, 1 ecografista, 1 técnico patología, 1 MIR)	1	3 (cirujano, radiólogo, patólogo)
	Entrenamiento	si	sí (1,5h)	sí	sí
	Cegamiento	cirujano a los resultados evaluadores	evaluadores	evaluadores	evaluadores OCT

DCIS: carcinoma ductal *in situ*; MIR: médico interno residente; ND: datos no disponibles; QT: quimioterapia; ROIs: regiones de interés; RT: radioterapia; SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; SS-OCT: tomografía de coherencia óptica de fuente barrida

*puede haber más de un tipo en la misma paciente

- † 1: con seguridad la imagen es negativa para cáncer
 2: la imagen es probablemente negativa, pero hay alguna duda
 3: el cáncer puede estar presente, pero hay alguna duda
 4: con seguridad la imagen es positiva para cáncer

- ‡ 0: Incompleta
 1-4: solo tejido benigno
 5: contiene estructuras sospechosas
 6-10: contiene tumor

Descripción de las medidas de resultado

Validez diagnóstica

Los investigadores evaluaron la validez de la prueba a estudio comparada con la prueba *gold standard*:

- sensibilidad, especificidad⁽³⁴⁾
- valores predictivos positivos y negativos⁽³⁴⁾
- cocientes de probabilidad: calculado por la autora a partir de los valores de sensibilidad y especificidad
- área bajo la curva: para mostrar el rendimiento global de la prueba y poder obtener el punto de corte que mejor optimiza los resultados. Además se realizó un análisis de regresión logística múltiple para evaluar la experiencia de los evaluadores como factor predictor de la validez diagnóstica de la prueba^(33,35).

Precisión o reproducibilidad

Este resultado fue recogido por todos los estudios, excepto Nguyen *et al.*⁽²³⁾, medida como:

- variabilidad intraobservador: se estudió el grado de variabilidad de cada observador en sus decisiones en los trabajos de Erickson *et al.*^(33, 34). A cada evaluador se le pidió que evaluara 50 imágenes por duplicado, es decir, un set de 100 imágenes ordenadas de forma aleatoria. En una sola sesión los evaluadores clasificaron las imágenes de forma consecutiva y sin posibilidad de volver hacia atrás una vez la imagen fuera evaluada^(33, 34). En estos estudios se muestra esta variabilidad de varias formas:
 - media de la diferencia absoluta entre las dos puntuaciones (correspondiente a la imagen original y a la duplicada presentada en espejo) para cada evaluador y en global,
 - porcentaje de variación en las puntuaciones con respecto a un total de 250 sets de puntuaciones (50 sets para cada uno de los 5 evaluadores). El resultados ofrecido por los autores no permitió cuantificar el grado de acuerdo una vez eliminada la parte que puede atribuirse solamente al azar,
 - índice de correlación policórica: índice utilizado para variables ordinales que permite el control del efecto atribuido al azar⁽³³⁾.

- variabilidad interobservador⁽¹⁶⁾: medido con el índice Kappa de Fleiss que indica el grado de acuerdo entre 3 o más observadores sobre una variable en escala categórica.
- coeficiente de correlación intraclase (ICC): Zysk *et al.*⁽³⁵⁾ evaluaron ICC de los 3 evaluadores de la OCT utilizando el modelo de efectos mixtos con dos factores. Se evaluó la consistencia del acuerdo (consistencia interna) al considerar que no existía *gold standard*. La media del ICC fue evaluada en base a la puntuación adjudicada por los evaluadores a cada imagen (coeficiente alfa de Cronbach^A: media de las varianzas entre los ítems de la escala para medir la fiabilidad de una escala de medida). Posteriormente se realizó un modelo para verificar que los resultados del dispositivo se correlacionaban con los resultados del patólogo, ofreciendo un AUC para cada permutación.

Impacto en la toma de decisiones

El estudio de Zysk *et al.*⁽³⁵⁾ realizó un análisis adicional para determinar el impacto en la toma de decisiones que hubieran tenido los resultados de la OCT de haber estado disponible durante la cirugía. Para este análisis se dividió el estado de los márgenes en 4 categorías según la distancia del tumor a la superficie⁽³⁵⁾:

- 0 mm: márgenes positivo
- <1 mm: márgenes cercanos
- < 2 mm: márgenes cercanos
- ≥ 2 mm: márgenes negativos

Riesgo de sesgos

En general, los estudios recuperados tuvieron un bajo riesgo de sesgo (Figura 4 y Anexo 5). El diseño fue prospectivo (estudios fase III de Sackett), realizado sobre muestras quirúrgicas resecadas según los procedimientos habituales, por lo que el espectro de pacientes sería el adecuado para la indicación de la OCT. De igual modo, sería adecuada la prueba de referencia utilizada, que en todos los casos fue el análisis histológico del espécimen quirúrgico. Ambas pruebas se realizaron en todos los pacientes y se evaluaron de forma cegada. No obstante, los criterios para definir un resultado positivo de la prueba a estudio fue diferente entre los estudios, con un punto de corte especificado en dos trabajos, mientras que en el resto se

A El valor mínimo aceptable para el coeficiente alfa de Cronbach es 0,70; por debajo de ese valor la consistencia interna de la escala utilizada es baja. Por su parte, el valor máximo esperado es 0,90; por encima de este valor se considera que hay redundancia o duplicación.

La principal limitación fue que en ningún caso los autores proporcionaron información sobre la selección de la población a estudio o la realización de exclusiones inapropiadas y que todos, excepto uno⁽²³⁾, estuvieron financiados por la industria. En el estudio de Kennedy *et al.*⁽¹⁶⁾ se excluyeron todas aquellas muestras que no garantizaran una lectura correcta, por lo que los resultados podrían estar sobreestimados.

Es posible que las imágenes OCT y las secciones histológicas hayan sido tomadas de diferentes localizaciones del espécimen, lo que podría ocasionar una infraestimación del rendimiento de la OCT⁽³⁵⁾.

Figura 4. Evaluación de riesgo de sesgo según QUADAS-2.

	Riesgo de sesgo				Aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia	Flujo y tiempos	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia
Erickson 2015, 2020	+	+	+	+	+	+	+
Kennedy 2020	?	+	+	+	-	+	+
Nguyen 2009	+	+	+	+	+	+	+
Zysk 2015	+	+	+	+	+	+	+

● Alto
 ? Dudoso
 + Bajo

Principales resultados

Validez diagnóstica

La sensibilidad (entre 55% y 100%) y especificidad (entre 68% y 92%) fueron moderadas, con unos cocientes de probabilidad (CP) positivos <5 en todos excepto un estudio, indicando que la aportación de la prueba a la detección de los casos positivos es dudosa. En cuanto al cociente de probabilidad negativo, indicaría mayor utilidad para descartar la enfermedad dada la baja probabilidad de encontrar falsos positivos (Tabla 4).

El resultado del metaanálisis mostró ausencia de efecto umbral (coeficiente de *Spearman* = -0,400; $p=0,6$), al igual que el análisis del plano ROC (Anexo 6). Se observó heterogeneidad, por lo que se calcularon los parámetros ponderados con el modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad disminuyó al eliminar el estudio de *Zysk et al.*⁽³⁵⁾, obteniendo parámetros de validez diagnóstica más favorables que con la exclusión de este estudio.

La sensibilidad y especificidad fueron de 0,62 (IC95%: 0,54-0,69) y 0,77 (IC95%: 0,72-0,82), respectivamente (Figuras 5 y 6). El valor ponderado de los CP obtenidos (CP positivo = 3,62, IC95%: 1,82-7,19 y CP negativo = 0,32; IC95%: 0,13-0,81) generarían cambios pequeños de la probabilidad post prueba con respecto a la pre prueba (Figuras 7 y 8).

Figura 5. Metaanálisis de los valores de sensibilidad

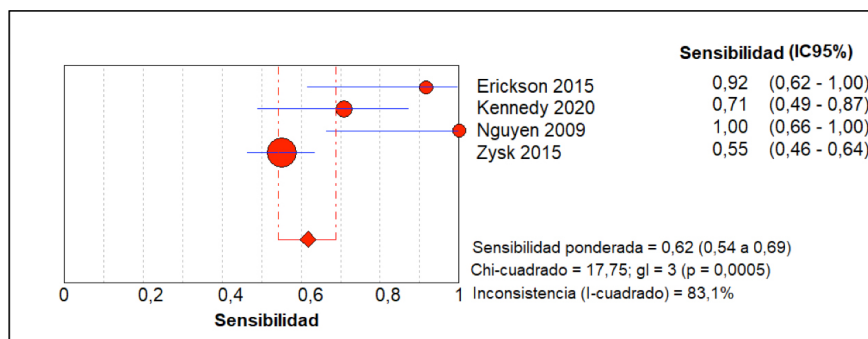


Figura 6. Metaanálisis de los valores de especificidad

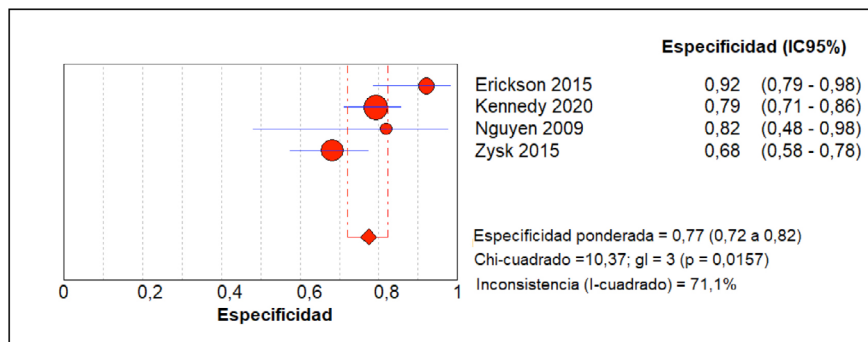


Figura 7. Metaanálisis del cociente de probabilidad positivo

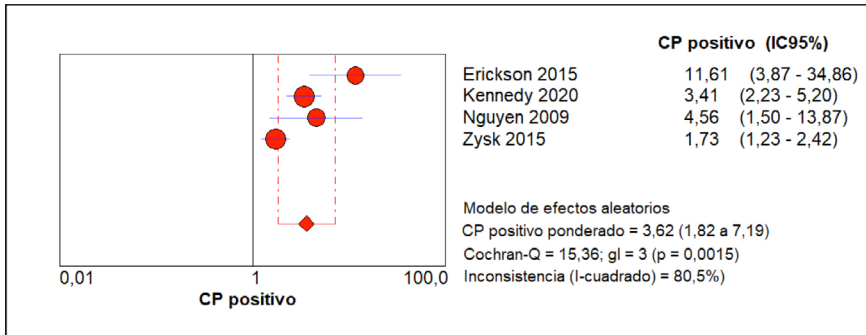
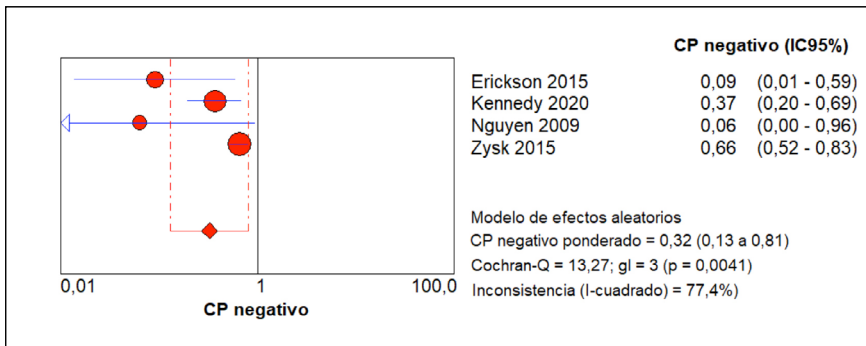


Figura 8. Metaanálisis del cociente de probabilidad negativo



El AUC mostró que la exactitud diagnóstica mejoró con el aumento del grado de experiencia previo⁽³³⁾. Entre los modelos de regresión logística múltiple realizados, el que obtuvo mejor ajuste indicó una interacción multiplicativa entre la puntuación y la experiencia, de manera que los niveles más altos de experiencia se asociaron con coeficientes de puntuación más altos y por tanto, con mayor separación entre imágenes histológicamente positivas y negativas. Sin embargo, la combinación media y mediana de puntuaciones obtuvo mejores resultados de validez diagnóstica que las obtenidas por cada observador analizadas individualmente, incluso que los valores adquiridos por los más experimentados. En este trabajo se obtuvo, para una puntuación media, el valor 1,8 como mejor puntuación para establecer el umbral en la clasificación de imágenes como negativas o positivas. Para la puntuación mediana, el valor óptimo fue 2. El AUC fueron similares en ambas circunstancias: 0,922 (IC95%: 0,844- 1,00) y 0,923 (IC95%: 0,846- 1,00), respectivamente.

En el trabajo de Nguyen *et al.*⁽²³⁾ se describieron artefactos quirúrgicos resultado de tejido cauterizado y sangre superficial que puede ser identificado

en las imágenes OCT como una capa continua de dispersión oscura. Estos artefactos son de naturaleza homogénea, limitado a la superficie de corte del margen quirúrgico sin extenderse en profundidad. Pueden incluso limitar la profundidad de penetración de OCT por la alta dispersión.

Precisión

Variabilidad intraobservador

- El porcentaje de variabilidad fue bajo, donde en el 16,4% del global de puntuaciones (50 sets de imágenes, 5 observadores), se asignó una puntuación diferente en las imágenes duplicadas y en el 0,04% se cambió de una puntuación negativa a positiva^(33,34). Sin embargo, los autores refirieron una amplia discrepancia entre los 5 evaluadores dependiente de la experiencia de cada uno.
- La media absoluta de las diferencias en las puntuaciones fue de 0,14.
- Índice de correlación policórica⁽³³⁾: la media total fue 0,951, indicando una alta consistencia interna (Tabla 5).
- Coeficiente de correlación intraclassa (ICC)⁽³⁵⁾: los ICC fueron 0,364, 0,363 y 0,858 para cada uno de los evaluadores, aunque el global fue 0,728, mostrando una consistencia interna aceptable.

Variabilidad interobservador

En el trabajo de Kennedy *et al.*⁽¹⁶⁾, los autores recogieron una concordancia interobservador moderada (κ de Fleiss= 0,487).

Otros resultados

El porcentaje de pacientes con todos los márgenes positivos o cercanos correctamente identificados fue 63%, 73% y 58% para 0 mm, <1 mm y <2mm, respectivamente, por lo que se hubiera podido evitar la re-intervención quirúrgica en ellos (resultado no verificado con la decisión real). Sin embargo, la media de escisiones adicionales por paciente que se hubieran realizado debido a los falsos positivos sería 1,49, 1,34 y 1,32, respectivamente⁽³⁵⁾.

Tabla 4. Resultados de validez de los estudios

	Unidad de análisis	Precisión	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)*	VPN (IC95%)*	CPP* (IC95%)	CPN* (IC95%)	Área bajo la curva	Tiempo por imagen
Erickson 2015 ⁽³⁴⁾	set de imágenes	intraobservador 16,4% y 0,04%	91,7% (62,5-100)	92,1% (78,4-98)	78,6% (52,4-92,4)	97,2% (85,8-99,5)	11,6 (3,87-34,86)	0,09 (0,01-0,59)	0,92 (0,84-1)	ND
Kennedy 2020 ⁽¹⁶⁾	zonas de interés	Interobservador kappa de Fleiss 0,487	69%±7	79%±2,6	38%	93%	3,28	0,39	ND	90s
Nguyen 2009 ⁽²³⁾	pacientes	ND	100% (70,1-100)	81,8 (52,3-94,9)	81,8% (52,3-94,9)	100% (70,1-100)	5,5 (1,57-19,27)	0	ND	ND
Zysk 2015 ⁽³⁵⁾	especímenes	coeficiente correlación intraclase 0,728	55% (46,7-63,1)	68,1% (58-76,8)	72,4% (63,2-80)	50% (41,3-58,7)	1,73 (1,23-2,42)	0,66 (0,53-0,83)	0,62-0,66†	ND

CPN: cociente de probabilidad negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; ND: datos no disponibles

*datos calculados por la autora

†dependiendo del evaluador

Tabla 5. Resultados de la variabilidad intraclase

	Experiencia	Porcentaje de variabilidad intraobservador	Media absoluta de las diferencias en la puntuación	Índice de correlación policórica
Erickson (33, 34)	1	ND	0,26	0,662
	2	ND	0,36	0,895
	3	ND	0,20	0,916
	4	ND	0,08 y 0,10	0,994 y 0,997
	Media total	16,4% y 0,04%	0,14	0,951

ND: datos no disponibles

Calidad de vida o satisfacción

Los artículos seleccionados no ofrecieron información sobre la calidad de vida o la satisfacción de los pacientes.

Evaluación económica

No se han recuperado estudios de evaluación económica.

Impactos

Impacto en salud

- La OCT es una técnica de diagnóstico por imagen no invasivo que permite obtener imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una elevada resolución. El dispositivo puede manejarse fácilmente en el quirófano y es posible colocarlo cerca del campo quirúrgico para la obtención de imágenes a tiempo real durante el procedimiento⁽³⁴⁾.
- La OCT proporcionaría al cirujano la capacidad de evaluar el estado de los márgenes quirúrgicos durante el procedimiento quirúrgico de forma complementaria al examen macroscópico, lo que podría reducir la necesidad adicional de re-intervenciones⁽²³⁾.
- Con la utilización de sondas se podría evaluar de forma *in situ* la cavidad tumoral además de los márgenes del tumor extirpado, proporcionando una ayuda en la decisión del tejido a extirpar⁽²³⁾ para conseguir una resección tumoral más completa y mejorar los resultados y la calidad de vida de las pacientes.
- Los estudios mostraron la técnica como segura, aunque la validez diagnóstica fue moderada. Además, la experiencia del evaluador condicionó un mayor rendimiento de la prueba, con valores de concordancia interobservador moderados.
- La variabilidad intraobservador fue baja, mostrando una consistencia interna entre aceptable y alta.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se han identificado aspectos relacionados con el impacto ético, social, legal, político o cultural en esta tecnología.

Impacto económico de la tecnología

Aunque no se han localizado estudios de evaluación económica, hay autores que consideran que esta tecnología podría conseguir una resección tumoral más completa, con un menor número de re-intervenciones que podría reducir los costes asociados al seguimiento de la cirugía y los largos tratamientos postoperatorios⁽⁷⁾.

Impacto en la organización

- Esta tecnología requiere un periodo de aprendizaje de los profesionales.
- Su uso intraoperatorio podría suponer una disminución del tiempo quirúrgico al eliminar el tiempo necesario para el diagnóstico histológico.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Este producto se encuentra comercialmente disponible. No obstante, se desconoce el estado de difusión en España para la evaluación de márgenes quirúrgicos en el cáncer de mama.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

Se ha recuperado un estudio en la base de datos clinicaltrial.gov que investiga la OCT para la evaluación de márgenes quirúrgicos en el cáncer de mama.

- **Wide-field Optical Coherence Tomography Imaging of Excised Breast Tissue. NCT04242277.** Estudio observacional prospectivo en los que se prevé incluir a 173 participantes, multicéntrico, de un único brazo para recopilar imágenes de WF-OCT de los márgenes quirúrgicos de tejido mamario extirpado y su comparación con la histopatología. Fecha estimada de la finalización: julio 2021.

Guías y directrices

Se localizaron 3 documentos en los que no se hace referencia a la OCT como procedimiento para evaluar el estado de los márgenes quirúrgicos.

- **Society of Surgical Oncology (SSO), American Society for Radiation Oncology (ASTRO), American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁽³⁶⁾: 2016 Consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ.** Guía de práctica clínica cuyo propósito fue ofrecer recomendaciones sobre el ancho óptimo para considerar un margen quirúrgico como negativo en el carcinoma ductal in situ tratado con cirugía conservadora de la mama e irradiación completa de la mama.
- **Society of Surgical Oncology (SSO), American Society for Radiation Oncology (ASTRO)⁽¹⁷⁾: 2014 Consensus guideline on margins for breast conserving surgery with whole breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer.** Panel de expertos con el objetivo de evaluar la relación entre la amplitud del margen quirúrgico y las cifras de recurrencia tumoral ipsilateral.
- **European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)⁽¹³⁾: 2017 Quality indicators in breast cancer care: an update from the EUSOMA working group.** Documento que actualiza los indicadores de calidad en el manejo del cáncer de mama.

Puntos clave

- La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva para la obtención de imágenes de tejidos biológicos con elevada resolución. Se encuentra comercialmente disponible aunque su uso más extendido es en oftalmología.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en valorar la seguridad y eficacia de la OCT para el diagnóstico intraoperatorio de los márgenes tumorales en la cirugía de cáncer de mama.
- Se buscó en las bases de datos referenciales (hasta noviembre de 2022) MedLine y Embase, así como en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías y EuroScan. También se revisó manualmente diversos sitios WEB relacionados con el tema.
- Se seleccionaron los estudios en los que se evaluara la seguridad y/o eficacia de la OCT en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, área bajo la curva ROC) y precisión (correlación o variabilidad) en el diagnóstico de márgenes quirúrgicos.
- Se recuperaron 5 estudios de pruebas diagnósticas con bajo riesgo de sesgo, en los que se comparó la OCT con la histología. En dos de los estudios se ofrecieron resultados de validez diagnóstica y precisión, respectivamente, compartiendo la misma población.
- El metaanálisis de los resultados de los estudios mostraron valores sensibilidad y especificidad moderados (0,62 y 0,77, respectivamente). El valor ponderado de los cocientes de probabilidad (CP) obtenidos (CP positivo= 3,62 y CP negativo= 0,32) generarían cambios pequeños de la probabilidad post prueba con respecto a la pre prueba.
- La variabilidad fue baja, con cocientes de correlación entre aceptables y altos, aunque se observó que una mayor experiencia del evaluador condicionó un mayor rendimiento de la prueba.
- No se han recuperado estudios económicos, pero el coste de los equipos se estima que se encuentre entre 7.543€ y 83.031€.

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha de evaluación

Pregunta de investigación	¿Es segura y/o efectiva –en términos de validez diagnóstica y precisión– la tomografía de coherencia óptica (OCT) para la evaluación intraoperatoria de los márgenes tisulares en la cirugía de cáncer de mama?
Objetivos específicos	Se centraron en valorar la seguridad y/o la eficacia –sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, área bajo la curva ROC, correlación, reproducibilidad– de la OCT para el diagnóstico intraoperatorio de los márgenes tumorales en la cirugía de cáncer de mama
Tipo de estudio	Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA ^a
Búsqueda bibliográfica	<p>Fecha de búsqueda: hasta noviembre de 2022</p> <p>Bases de datos referenciales: MedLine (OVID), EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library</p> <p>Otras fuentes: <i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>, <i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)</i>, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS^b, Organización Mundial de la Salud (OMS), los <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i>, <i>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>, <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados</p> <p>Bases de datos de estudios en marcha: ClinicalTrials.gov (http://clinicaltrials.gov/)</p>
Criterio de inclusión	<p>Población: pacientes con resección quirúrgica de cáncer de mama</p> <p>Intervención: OCT intraoperatoria</p> <p>Comparación: histología</p> <p>Resultados: seguridad, eficacia –en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, área bajo la curva ROC) y precisión (correlación, reproducibilidad)</p>
Criterio de exclusión	<p>Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas Resúmenes de congresos</p> <p>Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro</p> <p>Estudios de descripción <10 pacientes</p> <p>Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes</p> <p>Estudios en los que no sea posible obtener los datos de la tabla 2x2</p>
Extracción de los datos	La selección de los artículos y la extracción de los datos se realizó por un investigador experimentado. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y eficacia

Síntesis de la evidencia	La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa y cuantitativa. La combinación estadística de los datos se realizó con el programa estadístico Meta-Disc versión 1.3
Evaluación del riesgo de sesgo	Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane ^a . La evaluación del riesgo de sesgo la realizó un investigador experimentado. Las herramientas utilizadas fueron QUADAS- 2 ^d para los estudios de pruebas diagnósticas
Análisis estadístico	<p>Se utilizaron dos procedimientos para explorar la fuente de variación, explícita o implícita, que puede suponer haber usado diferentes umbrales para definir los resultados de la prueba como positivos o negativos</p> <ul style="list-style-type: none"> -coeficiente de correlación de Spearman: indicó efecto umbral cuando apareció correlación inversa entre especificidad y sensibilidad -gráfico ROC: para detectar gráficamente la correlación entre sensibilidad y especificidad, que indicó efecto umbral si los puntos siguieron un patrón curvilíneo <p>Cuando no se detectó efecto umbral, se procedió al cálculo de índices agrupados por el método de Mantel-Haenszel (modelo de efectos fijos) o, para incorporar la variación entre estudios, por el método de DerSimonian Laird (modelo de efectos aleatorios) en ausencia o presencia de heterogeneidad, respectivamente. Los índices promedio se calcularon ponderados por la inversa de la varianza</p> <p>En presencia de efecto umbral, se ajustó la curva ROC. Se eligió la curva ROC asimétrica o simétrica en función de la existencia o no de efecto umbral en la ORD. Para ello se calculó la función lineal de la suma logit VP + logit FP (S) mediante el modelo de Moses-Shapiro-Littenberg ($D = a + bS$), donde D es el logaritmo de la OR diagnóstica, S es la medida del umbral o punto de corte, a es el log odds ratio cuando S es igual a 0 y b indica en qué medida esa OR depende del punto de corte. El método de estimación del modelo para la curva SROC se realizó por el método de los mínimos cuadrados ponderados. Los pesos fueron la inversa de la varianza del logaritmo del ORD</p> <p>Se evaluaron otras fuentes de heterogeneidad de las sensibilidades y especificidades existente entre los resultados de los estudios mediante la prueba Ji-cuadrado. Se consideró que existía heterogeneidad significativa cuando se obtuvieron valores de $p < 0,05$. Para valorar la heterogeneidad de los cocientes de probabilidad, se usó la prueba Q de Cochrane usando como pesos los inversos de la varianza. Se consideraron valores de p inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos. Los intervalos de confianza al 95% de la sensibilidad y la especificidad global se calcularon usando el método exacto para las proporciones binomiales basado en la distribución F</p> <p>Se eligió la opción de sumar 0,5 a todas las celdas de los estudios en los que alguna de las celdas fuera 0. Esta corrección no se aplica al cálculo de la sensibilidad y la especificidad, salvo en las gráficas donde se presenta la curva SROC</p>
<p>^a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507-511</p> <p>^b http://www.redets.mssi.gob.es/</p> <p>^c Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [acceso enero 2018]. URL: www.cochrane-handbook.org</p> <p>^d Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009</p>	

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

OID MEDLINE(R) AND EPUB AHEAD OF PRINT, IN-PROCESS, IN-DATA-REVIEW & OTHER NON-INDEXED CITATIONS DAILY AND VERSIONS <1946 TO NOVEMBER 23, 2022>

Fecha de búsqueda: 23/11/2022

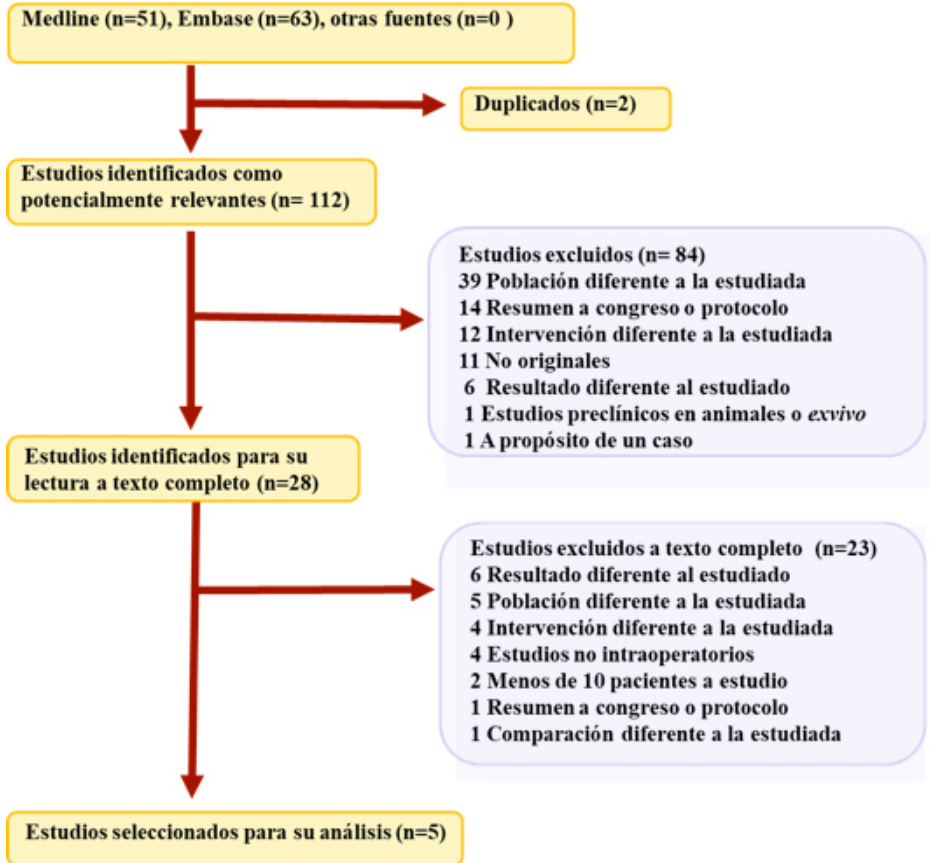
- 1 Breast Neoplasms/dg, su [Diagnostic Imaging, Surgery]
- 2 Carcinoma, Ductal, Breast/su [Surgery]
- 3 Mastectomy/ or *Mastectomy, Segmental/
- 4 1 or 2 or 3
- 5 (breast adj (cancer* or cancerous or lesion?) adj (surgery or margin* or tissue)),ab,ti.
- 6 4 or 5
- 7 Tomography, Optical Coherence/
- 8 optical coherence tomography.ti,ab.
- 9 7 or 8
- 10 6 and 9

EMBASE

Fecha de búsqueda: 16/11/2023

- #1 'breast cancer'/exp/dm_di,dm_su
- #2 'partial mastectomy'/exp
- #3 #1 OR #2
- #4 breast:ab,ti AND (cancer*:ab,ti OR cancerous:ab,ti OR lesion?:ab,ti) AND (surgery:ab,ti OR margin*:ab,ti OR tissue:ab,ti)
- #5 #3 OR #4
- #6 'optical coherence tomography'/exp/mj
- #7 optical AND coherence AND tomography:ti,a
- #8 #6 OR #7
- #9 #5 AND #8
- #10 #5 AND #8 AND [humans]/lim
- #11 #5 AND #8 AND [humans]/lim AND [embase]/lim
- #12 #5 AND #8 AND [humans]/lim AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo

Motivo de exclusión	Referencia
Población diferentes a la de interés	<p>Bareja R, Mojahed D, Hibshoosh H, Hendon C. Classifying breast cancer in ultrahigh-resolution optical coherence tomography images using convolutional neural networks. <i>Applied optics</i>. 2022;61(15):4458-62</p> <p>Butola A, Ahmad A, Dubey V, Srivastava V, Qaiser D, Srivastava A, et al. Volumetric analysis of breast cancer tissues using machine learning and swept-source optical coherence tomography. <i>Applied Optics</i>. 2019;58(5):A135-A41</p> <p>Wang J, Xu Y, Mesa KJ, South FA, Chaney EJ, Spillman DR, et al. Complementary use of polarization-sensitive and standard OCT metrics for enhanced intraoperative differentiation of breast cancer. <i>Biomedical Optics Express</i>. 2018;9(12):6519-28</p> <p>Yang H, Zhang S, Liu P, Cheng L, Tong F, Liu H, et al. Use of high-resolution full-field optical coherence tomography and dynamic cell imaging for rapid intraoperative diagnosis during breast cancer surgery. <i>Cancer</i>. 2020;126 Suppl 16:3847-56</p> <p>Zhu D, Wang J, Marjanovic M, Chaney EJ, Craddock KA, Higham AM, et al. Differentiation of breast tissue types for surgical margin assessment using machine learning and polarization-sensitive optical coherence tomography. <i>Biomedical Optics Express</i>. 2021;12(5):3021-36</p>
Intervención diferente a la de interés	<p>Foo KY, Kennedy KM, Zilkens R, Allen WM, Fang Q, Sanderson RW, et al. Optical palpation for tumor margin assessment in breast-conserving surgery. <i>Biomedical Optics Express</i>. 2021;12(3):1666-82</p> <p>Gubarkova EV, Kiseleva EB, Sirotkina MA, Vorontsov DA, Achkasova KA, Kuznetsov SS, et al. Diagnostic accuracy of cross-polarization oct and oct-elastography for differentiation of breast cancer subtypes: Comparative study. <i>Diagnostics</i>. 2020;10(12)</p> <p>Scimone MT, Krishnamurthy S, Maguluri G, Preda D, Park J, Grimble J, et al. Assessment of breast cancer surgical margins with multimodal optical microscopy: A feasibility clinical study. <i>PLoS one</i>. 2021;16(2):e0245334</p> <p>Wan S, Lee H-C, Huang X, Xu T, Xu T, Zeng X, et al. Integrated local binary pattern texture features for classification of breast tissue imaged by optical coherence microscopy. <i>Medical image analysis</i>. 2017;38:104-16</p>
Resultados diferentes a los de interés	<p>Butola A, Prasad DK, Ahmad A, Dubey V, Qaiser D, Srivastava A, et al. Deep learning architecture "LightOCT" for diagnostic decision support using optical coherence tomography images of biological samples. <i>Biomedical Optics Express</i>. 2020;11(9):5017-31</p> <p>Foo KY, Chin L, Zilkens R, Lakhiani DD, Fang Q, Sanderson R, et al. Three-dimensional mapping of the attenuation coefficient in optical coherence tomography to enhance breast tissue microarchitecture contrast. <i>Journal of Biophotonics</i>. 2020;13(6):e201960201</p>

Motivo de exclusión	Referencia
Resultados diferentes a los de interés	<p>Patel R, Khan A, Kamionek M, Kandil D, Quinlan R, Yaroslavsky AN. Delineating breast ductal carcinoma using combined dye-enhanced wide-field polarization imaging and optical coherence tomography. <i>Journal of biophotonics</i>. 2013;6(9):679-86</p> <p>Patel R, Khan A, Quinlan R, Yaroslavsky AN. Polarization-sensitive multimodal imaging for detecting breast cancer. <i>Cancer research</i>. 2014;74(17):4685-93</p> <p>Schmidt H, Connolly C, Jaffer S, Oza T, Weltz CR, Port ER, et al. Evaluation of surgically excised breast tissue microstructure using wide-field optical coherence tomography. <i>Breast Journal</i>. 2020;26(5):917-23</p> <p>Vorontsov DA, Gubarkova EV, Sirotkina MA, Sovetsky AA, Plekhanov AA, Kuznetsov SS, et al. Multimodal Optical Coherence Tomography for Intraoperative Evaluation of Tumor Margins and Surgical Margins in Breast-Conserving Surgery. <i>Sovremennye Tehnologii v Medicine</i>. 2022;14(2):26-38</p>
Estudios no intraoperatorios	<p>Ha R, Friedlander LC, Hibshoosh H, Hendon C, Feldman S, Ahn S, et al. Optical Coherence Tomography: A Novel Imaging Method for Post-lumpectomy Breast Margin Assessment-A Multi-reader Study. <i>Academic Radiology</i>. 2018;25(3):279-87</p> <p>Kansal S, Bhattacharya J, Srivastava V. Automated full-field polarization-sensitive optical coherence tomography diagnostic systems for breast cancer. <i>Applied Optics</i>. 2020;59(25):7688-93</p> <p>Mojahed D, Ha RS, Chang P, Gan Y, Yao X, Angelini B, et al. Fully Automated Postlumpectomy Breast Margin Assessment Utilizing Convolutional Neural Network Based Optical Coherence Tomography Image Classification Method. <i>Academic Radiology</i>. 2020;27(5):e81-e6</p> <p>Rannen Triki A, Blaschko MB, Jung YM, Song S, Han HJ, Kim SI, et al. Intraoperative margin assessment of human breast tissue in optical coherence tomography images using deep neural networks. <i>Computerized Medical Imaging & Graphics</i>. 2018;69:21-32</p>
Menos de 10 pacientes a estudio	<p>Curatolo A, McLaughlin RA, Quirk BC, Kirk RW, Bourke AG, Wood BA, et al. Ultrasound-guided optical coherence tomography needle probe for the assessment of breast cancer tumor margins. <i>AJR American Journal of Roentgenology</i>. 2012;199(4):W520-2</p> <p>Singla N, Dubey K, Srivastava V. Automated assessment of breast cancer margin in optical coherence tomography images via pretrained convolutional neural network. <i>Journal of Biophotonics</i>. 2019;12(3):e201800255</p>
Comparación diferente a la estudiada	<p>Sun JG, Adie SG, Chaney EJ, Boppart SA. segmentation and correlation of optical coherence tomography and x-ray images for breast cancer diagnostics. <i>Journal of innovative optical health sciences</i>. 2013;6(2):1350015</p>
Comunicación a congreso o protocolo	<p>Rempel D, Berkeley A, DiPasquale AA, Elmi M, Fine RE, Lee MC, et al. A Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Arm Trial to Determine the Impact of the Perimeter B-Series Optical Coherence Tomography and Artificial Intelligence System on Positive Margin Rates in Breast Conservation Surgery. <i>Journal of the American College of Surgeons</i>. 2022;235(5):S4</p>

Anexo 5. Evaluación de la calidad

Riesgo de sesgo según el QUADAS-2					
		Erickson 2015	Kennedy 2020	Nguyen 2009	Zysk 2015
Sesgo de selección	La muestra fue consecutiva o aleatoria	No	No	No	No
	Se evitó el diseño caso control	Sí	Sí	Sí	Sí
	Se evitaron exclusiones inapropiadas	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto
	Aplicabilidad	Alta	Baja	Alta	Alta
	RIESGO DE SESGO	BAJO	ALTO	BAJO	BAJO
Sesgo relacionado con la prueba a estudio	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba de referencia	Sí	Sí	Sí	Sí
	Se especificó el punto de corte	Sí Negativo: 1 Positivo ≥ 2	Criterios cualitativos	Criterios cualitativos	Sí
	Aplicabilidad	Alta. Sólo se comparó muestras extirpadas (no lecho quirúrgico)	Alta	Alta	Alta
	RIESGO DE SESGO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO

Riesgo de sesgo según el QUADAS-2					
		Erickson 2015	Kennedy 2020	Nguyen 2009	Zysk 2015
Sesgo relacionado con la prueba de referencia	El estándar de referencia clasifica correctamente a la enfermedad estudiada	Sí	Sí	Sí	Sí
	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba a estudio	Sí	Sí	Si	Sí
	Aplicabilidad	Alta	Alta	Alta	Alta
	RIESGO DE SESGO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Sesgo relacionado con el flujo y cronograma	Intervalo entre prueba a estudio y prueba de referencia adecuado	Sí	Sí	Sí	Sí
	A todos los pacientes se les realizó la misma prueba de referencia	Sí	Sí	Sí	Sí
	Se incluyeron a todos los pacientes en el análisis	Sí	Sí (20 pérdidas AIT)	Sí (2 pérdidas AIT)	2 pérdidas por insuficientes imágenes
	RIESGO DE SESGO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Otros: financiación industria		Diagnostic Photonics, Inc	OncoRes Medical Pty	No	Diagnostic Photonics, Inc
	RIESGO DE SESGO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO

Anexo 6. Análisis del efecto umbral

Coefficiente de correlación de Spearman: -0,400 valor $p = 0,600$
 (Logit(TPR) vs. Logit(FPR))

Modelo de Moses ($D = a + bS$)

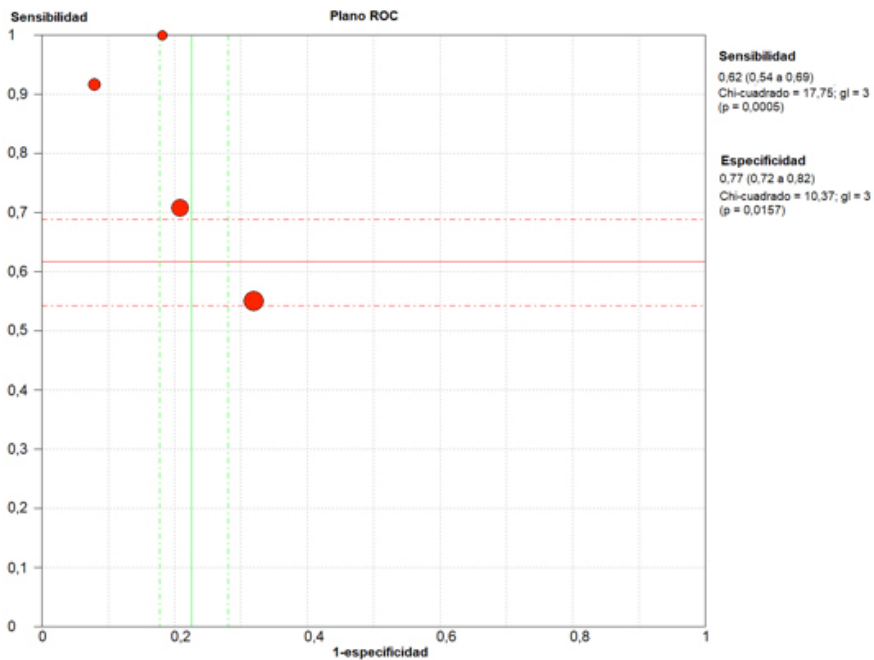
Regresión no ponderada

Var	Coef.	Error estd.	T	valor p
a	2,929	0,877	3,339	0,0792
b(1)	1,117	0,995	1,122	0,3784

No. de estudios = 4

Filtro INACTIVO

Añadir 1/2 sólo a los estudios con ceros



Referencias

1. Villanueva B. Análisis de imágenes oftalmológicas de Tomografía por Coherencia Óptica OCT [tesis doctoral]. Valencia: Universitat Politècnica de València; 2017.
2. Griño C, Lugo F, León M, Ligeró S, Ruiz JM, Montero J. Tomografía de coherencia óptica (OCT). Funcionamiento y utilidad en patología macular (I). Gaceta óptica. 2008;427:12-14.
3. Correa E. Fiabilidad de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral para la medición del espesor corneal central [tesis doctoral]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2013.
4. Boppart SA, Luo W, Marks DL, Singletary KW. Optical coherence tomography: feasibility for basic research and image-guided surgery of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2004;84(2):85-97.
5. Chen Y. Comparación de la capacidad diagnóstica de los nuevos softwares de SD-OCT Cirrus y Spectralis [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2022.
6. Butola A, Prasad DK, Ahmad A, Dubey V, Qaiser D, Srivastava A, et al. Deep learning architecture “LightOCT” for diagnostic decision support using optical coherence tomography images of biological samples. Biomed Opt Express. 2020;11(9):5017-31. <https://doi.org/10.1364/BOE.395487>
7. Gubarkova EV, Kiseleva EB, Sirotkina MA, Vorontsov DA, Achkasova KA, Kuznetsov SS, et al. Diagnostic accuracy of cross-polarization oct and oct-elastography for differentiation of breast cancer subtypes: Comparative study. Diagnostics. 2020;10(12):994. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10120994>
8. Armani A, Borst J, Douglas S, Goldharber N, Taj R, Blair SL. Intraoperative margin trials in breast cancer. Curr Breast Cancer Rep. 2022;14(3):65-74. <https://doi.org/10.1007/s12609-022-00450-6>
9. Rubio IT, Marco V. La importancia de los márgenes quirúrgicos en la cirugía conservadora en el cáncer de mama. Cir Esp. 2006;79(1):3-9.
10. Giménez MJ. Márgenes en cirugía conservadora del cáncer de mama: ¿cuál debe ser la actitud?. Rev Senología Patol Mam. 2014;27(3):103-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2014.05.001>
11. Bernet L, Montero MA. Los márgenes. Rev Senología Patol Mam. 2021;34:S25-S9. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2021.10.009>

12. Siegrist J. Estado de los márgenes quirúrgicos y riesgo de recidiva locorregional en cirugía conservadora del cáncer de mama. ¿Qué distancia debe considerarse como margen afecto? [tesis doctoral] Madrid: Universidad Complutense; 2018.
13. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kühn T, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2017;86:59-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.017>
14. Goikoetxea A, Armendáriz P, Ruiz de Azúa Y, Otegi I, Eguaras I, Sanz de Pablo MÁ, et al. Valor de la evaluación intraoperatoria del margen quirúrgico para el diagnóstico de margen afecto en cirugía conservadora del cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam*. 2021;34(1):11-6. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.09.002>
15. Foo KY, Kennedy KM, Zilkens R, Allen WM, Fang Q, Sanderson RW, et al. Optical palpation for tumor margin assessment in breast-conserving surgery. *Biomed Opt Express*. 2021;12(3):1666-82. <https://doi.org/10.1364/BOE.415888>
16. Kennedy KM, Zilkens R, Allen WM, Foo KY, Fang Q, Chin L, et al. Diagnostic accuracy of quantitative micro-elastography for margin assessment in breast-conserving surgery. *Cancer Res*. 2020;80(8):1773-83. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1240>
17. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1507-15. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.3935>
18. Havel L, Naik H, Ramirez L, Morrow M, Landercasper J. Impact of the SSO-ASTRO margin guideline on rates of re-excision after lumpectomy for breast cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(5):1238-44. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07247-5>
19. Schnabel F, Boolbol SK, Gittleman M, Karni T, Tafra L, Feldman S, et al. A randomized prospective study of lumpectomy margin assessment with use of MarginProbe in patients with nonpalpable breast malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1589-95. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3602-0>
20. Patel R, Khan A, Kamionek M, Kandil D, Quinlan R, Yaroslavsky AN. Delineating breast ductal carcinoma using combined dye-enhanced wide-field polarization imaging and optical coherence tomography. *J Biophotonics*. 2013;6(9):679-86. <https://doi.org/10.1002/jbio.201200102>

21. St John ER, Al-Khudairi R, Ashrafi H, Athanasiou T, Takats Z, Hadjiminas DJ, et al. Diagnostic accuracy of intraoperative techniques for margin assessment in breast cancer surgery: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;265(2):300-10. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001897>
22. Cosenza R, Fardella P, Flores O, Goncalves V. Método de impronta citológica como complemento de la biopsia durante el acto quirúrgico [tesis]. Naguanagua (Venezuela): Universidad de Carabobo; 2015.
23. Nguyen FT, Zysk AM, Chaney EJ, Kotynek JG, Oliphant UJ, Bellafiore FJ, et al. Intraoperative evaluation of breast tumor margins with optical coherence tomography. *Cancer Res*. 2009;69(22):8790-6. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4340>
24. Foo KY, Chin L, Zilkens R, Lakhiani DD, Fang Q, Sanderson R, et al. Three-dimensional mapping of the attenuation coefficient in optical coherence tomography to enhance breast tissue microarchitecture contrast. *J Biophotonics*. 2020;13(6):e201960201. <https://doi.org/10.1002/jbio.201960201>
25. Zhang C, Jiang D, Huang B, Wang C, Zhao L, Xie X, et al. Methylene blue-based near-infrared fluorescence imaging for breast cancer visualization in resected human tissues. *Technol Cancer Res Treat*. 2019;18:1533033819894331. <https://doi.org/10.1177/1533033819894331>
26. Hernández JA. Teoria i experimentació en espectroscòpia Raman modular amb fibra òptica aplicada a l'anàlisi de pigments [tesis]. Barcelona: Universidad Politècnica de Catalunya; 2011.
27. Wang YW, Reder NP, Kang S, Glaser AK, Yang Q, Wall MA, et al. Raman-encoded molecular imaging with topically applied sers nanoparticles for intraoperative guidance of lumpectomy. *Cancer Res*. 2017;77(16):4506-16. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0709>
28. Chalco JP, Polo MM, Hijas AI, Luengo S. Identificación de tejido neoplásico mediante el sistema MasSpec Pen y análisis de espectrometría de masas de trampa iónica lineal de alta resolución durante una cirugía oncológica [Internet]. Madrid: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; 2018 [acceso 10-04-2023]. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETS. URL: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=12/12/2019-9b12e3775b>

29. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020. Breast [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 [acceso 10-04-2023]. URL:<http://gco.iarc.fr>
30. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2023 [Internet]. Madrid: SEOM; 2023 [acceso 14-06-2023]. URL: <https://www.seom.org/>
31. Patel R, Khan A, Quinlan R, Yaroslavsky AN. Polarization-sensitive multimodal imaging for detecting breast cancer. *Cancer Res.* 2014;74(17):4685-93. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2411>
32. Ha R, Friedlander LC, Hibshoosh H, Hendon C, Feldman S, Ahn S, et al. Optical Coherence Tomography: a novel imaging method for post-lumpectomy breast margin assessment-a multi-reader study. *Acad Radiol.* 2018;25(3):279-87. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2017.09.018>
33. Erickson-Bhatt SJ, Simpson DG, Boppart SA. Statistical evaluation of reader variability in assessing the diagnostic performance of optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2020;25(11):11. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.11.116002>
34. Erickson-Bhatt SJ, Nolan RM, Shemonski ND, Adie SG, Putney J, Darga D, et al. Real-time imaging of the resection bed using a handheld probe to reduce incidence of microscopic positive margins in cancer surgery. *Cancer Res.* 2015;75(18):3706-12. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0464>
35. Zysk AM, Chen K, Gabrielson E, Tafra L, May Gonzalez EA, Canner JK, et al. Intraoperative assessment of final margins with a handheld optical imaging probe during breast-conserving surgery may reduce the reoperation rate: results of a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3356-62. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4665-2>
36. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(12):3801-10. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5449-z>

