

# Efectividad, eficiencia y seguridad de la cirugía radioguiada usando semillas radioactivas I125

*Effectiveness, efficiency and safety  
of radio-guided surgery using  
radioactive seeds I125.  
Executive summary*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SANIDAD, CIENCIA E INNOVACIÓN

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

**AETSA**  
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía



# Efectividad, eficiencia y seguridad de la cirugía radioguiada usando semillas radioactivas I125

*Effectiveness, efficiency and  
safety of radio-guided surgery  
using radioactive seeds I125.  
Executive summary*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Aguilera Cobos, Lorena

Efectividad, eficiencia y seguridad de la cirugía radioguiada usando semillas radioactivas I125/ Lorena Aguilera Cobos, Agnieszka Dobrzynska, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2024.

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

Depósito legal: SE 486-2024

1. Neoplasias de la mama 2. Neoplasias pulmonares 3. Neoplasias de la tiroides 4. Radioisótopos de Yodo 5. Radiofármacos I. Dobrzynska, Agnieszka II. Rosario Lozano, María Piedad III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía V. España. Ministerio de Sanidad.

**Autores: Lorena Aguilera-Cobos, Agnieszka Dobrzynska, María Piedad Rosario-Lozano, Juan Antonio Blasco-Amaro.**

Este documento ha sido realizado por la 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 el 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, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla. España - Spain

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

www.aetsa.org

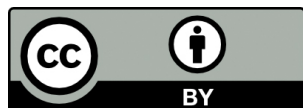
MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

NIPO: en trámite

Depósito Legal: SE 486-2024

DOI: <http://doi.org/10.52766/BYVM1640>



Efectividad, eficiencia y seguridad de la cirugía radioguiada usando semillas radioactivas I125© 2024 by Lorena Aguilera Cobos, Agnieszka Dobrzynska, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Aguilera-Cobos L, Dobrzynska A, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Efectividad, eficiencia y seguridad de la cirugía radioguiada usando semillas radioactivas I125. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024.

# Efectividad, eficiencia y seguridad de la cirugía radioguiada usando semillas radioactivas I125

*Effectiveness, efficiency and  
safety of radio-guided surgery  
using radioactive seeds I125.*

*Executive summary*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**





# 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.





# Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Antonio Blasco Amaro, Lorena Aguilera Cobos y Agnieszka Dobrzynska
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano y Lorena Aguilera Cobos
- Obtención de los datos: Lorena Aguilera Cobos y Agnieszka Dobrzynska
- Análisis y presentación de los resultados: Lorena Aguilera Cobos y Agnieszka Dobrzynska
- Elaboración del manuscrito: Lorena Aguilera Cobos, Agnieszka Dobrzynska y Juan Antonio Blasco Amaro
- Revisión final del documento: Lorena Aguilera Cobos, Agnieszka Dobrzynska, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

# Revisión

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del siguiente profesional: María de la Cinta Calvo Morón, Jefa de Servicio del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen Macarena.

# Agradecimientos

AETSA y los autores agradecen la colaboración y revisión desinteresada y la generosa aportación de información y experiencia de María de la Cinta Calvo Morón y Juliana Ester Martín López.

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



# Índice

Índice de tablas y figuras .....	13
Listado de abreviaturas.....	15
Resumen estructurado .....	17
Executive summary .....	21
Justificación .....	25
Introducción .....	27
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología.....	27
Descripción de la tecnología.....	32
Objetivo .....	35
Metodología .....	37
1. Tipo de estudio .....	37
2. Búsqueda .....	37
3. Criterios de selección de los artículos recuperados .....	38
4. Extracción de los datos.....	39
5. Evaluación de la calidad metodológica.....	39
Resultados .....	41
Resultado de la búsqueda .....	41
Descripción general de los estudios .....	41
Descripción de la calidad de los estudios.....	45
Principales resultados seguridad .....	47
Principales resultados de efectividad .....	48
Principales resultados organizativos .....	50
Aspectos económicos.....	51
Perspectiva de los pacientes .....	52
Estudios en marcha.....	52
Discusión.....	57
Lagunas del conocimiento .....	59
Conclusiones.....	61
Referencias.....	63
Anexos.....	67
Anexo 1. Estrategia de Búsqueda de RS y MA.....	67
Anexo 2. Estrategia de Búsqueda de ECA.....	72
Anexo 3. Diagrama de flujo filtrado de las revisiones sistemáticas .....	77

Anexo 4. Diagrama de flujo filtrado de estudios clínicos aleatorizados (tumores en pulmón o tiroides).....	78
Anexo 5. Estudios excluidos a texto completo en la búsqueda de RS .....	79
Anexo 6. Estudios clínicos de las RS incluidas en este informe.....	81

# Índice de tablas y figuras

Tabla 1	Características básicas de las tecnologías RSL disponibles .....	34
Tabla 2	Descripción de las revisiones sistemáticas incluidas.....	43
Tabla 3	Valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con la herramienta AMSTAR-2 .....	45
Tabla 4	Resultados de seguridad de las revisiones sistemáticas incluidas .....	47
Tabla 5	Resultados de efectividad de las revisiones sistemáticas incluidas comparando RSL frente a WGL .....	49
Tabla 6	Resultados efectividad de las revisiones sistemáticas incluidas comparando RSL frente a ROLL .....	50
Tabla 7	Resultados organizativos de las revisiones sistemáticas incluidas comparando RSL frente a WGL .....	51
Tabla 8	Resultados de estudios en marcha en la base de datos clinicaltrials registrados con la intervención Radioactive seed localisation .....	54



# Listado de abreviaturas

AHRQ: *Agency for Healthcare Research and Quality*

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies Health*

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ER: *estrogen receptor*

HER2: *human epidermal growth factor receptor 2*

I125: Iodo125

IC: intervalo de confianza

INAHTA: *Internation HTA Database*

MA: metanálisis

MD: *mean difference*

ND: no descrito

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NSCLC: *non-small-cell lung carcinoma*

PR: *progesterone receptor*

REDETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ROLL: *radioguide occult lesion localization*

RR: *relative risk*

RS: revisión sistemática

RSL: *radioactive seed localization*

SCLC: *small-cell lung carcinoma*

VAS: *visual analog scale*

WGL: *wire guided localization*





# Resumen estructurado

**Título:** Efectividad, eficiencia y seguridad de la cirugía radioguiada usando semillas radioactivas I125.

**Autores:** Lorena Aguilera-Cobos, Agnieszka Dobrzynska, María Piedad Rosario-Lozano, Juan Antonio Blasco-Amaro.

**Introducción:** La localización de tumores no palpables puede suponer un reto en su resección para poder localizarlos y extirparlos con precisión y exactitud. Existen numerosas técnicas para facilitar esta localización en el momento de la intervención: guiado por arpón (WGL, del inglés *wire guided localization*), cirugía radioguiada usando semillas radioactivas Iodo125 (RSL, del inglés *radioactive seed localization*), localización radioguiada (ROLL, del inglés *radioguided occult lesion localization*) o ecografía intraoperatoria. La RSL podría suponer una mejora para la resección del tumor y una menor necesidad de planificación para el paciente y el centro hospitalario, todo ello con una menor dosis de radiactividad respecto a otras técnicas.

**Objetivo:** Evaluar la efectividad, la eficiencia y la seguridad, así como los retos organizativos, de la cirugía radioguiada con RSL I125 (Iodo125) en pacientes con tumores resecables no palpables de mama, pulmón o tiroides frente a otras opciones actualmente disponibles.

**Método:** Revisión sistemática de la literatura con dos fases. En la primera se limitó la búsqueda a informes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA). Si la evidencia para alguna de las indicaciones fuera insuficiente, se contempla una segunda fase incluyendo ECAs (ensayos clínicos aleatorizados) para dichas indicaciones. Para su elaboración se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta febrero de 2023 (con lenguaje libre y controlado): Medline, Embase, Cochrane Library, WOS (SCI), PubMed (*ahead of print/first online*), InaHTA y CINAHL. Se incluyó una búsqueda en la base de datos *clinicaltrials.gov* de ensayos clínicos en marcha para la tecnología en evaluación. La selección de los estudios y el análisis de su calidad se realizaron por dos investigadores independientes. La síntesis de los resultados se llevó a cabo de forma cuantitativa. Las herramientas seleccionadas para evaluar la calidad de los estudios incluidos fueron AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas y ROB 2 para ECAs.

**Resultados:** Se incluyeron 5 estudios, todos ellos RS con MA y para la misma indicación (tumores de mama resecables no palpables), no se encontró evidencia en RS ni en ECAs para las otras dos indicaciones (tumores de pulmón o tiroides resecables no palpables).

Para tumores de mama resecables no palpables, en términos de **seguridad**, 3 de los estudios incluidos no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la ratio de complicaciones durante y tras la intervención al comparar RSL frente a WGL. En términos de **efectividad**, se encontraron diferencias significativas a favor del uso de la RSL frente a WGL en la presencia de márgenes de resección positivos (4 estudios) y en la necesidad de reintervención (3 estudios). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la WGL frente a RSL en el número de localizaciones exitosas (1 estudio). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas RSL y ROLL en la necesidad de reintervención ni en la presencia de márgenes de resección positivos (1 estudio). En términos de **resultados organizativos**, 3 de los estudios incluidos analizaron el tiempo de intervención de RSL frente a WGL. Uno de los estudios recogió una diferencia significativa a favor del uso de la RSL, mientras que los otros dos estudios no recogieron diferencias significativas. Debe de ser tenida en cuenta la naturaleza radiactiva de las semillas para la correcta implementación de planes organizativos para el uso, almacenamiento y desecho de estas. En términos de **eficiencia**, solamente 1 de los estudios incluidos recogió información sobre aspectos económicos comparando RSL frente a WGL. Este estudio de costes destacaba la heterogeneidad de los datos que imposibilita un MA sobre aspectos económicos. A pesar de ello, todos los estudios que incluye la revisión incluida concluyen que la RSL supone para los centros hospitalarios un menor coste que la WGL. La **perspectiva de los pacientes** se incluye en una de las RS incluidas, se analiza únicamente comparando la técnica RSL frente a WGL en pacientes con tumores de mama resecables no palpables. En dos de los estudios que incluye la RS los pacientes sometidos a RSL mostraron una mayor **satisfacción y comodidad** frente a aquellos en los que se usó WGL. Uno de los estudios incluidos en la RS evaluó la **ansiedad** que producía la resección del tumor tras la intervención en aquellos pacientes sometidos a la técnica RSL frente a los sometidos a WGL, obteniendo resultados similares para ambos grupos. El **dolor** tras la intervención fue analizado en 6 de los estudios incluidos en la RS, en uno de ellos se obtuvo un valor del dolor menor estadísticamente significativo en aquellos pacientes sometidos a RSL frente a aquellos sometidos a WGL. En los 5 estudios restantes, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes en términos de dolor. Los estudios en marcha localizados para la tecnología RSL fueron solamente 5, todos ellos completados, aunque

sin resultados publicados, es destacable el mayor número de estudios en marcha para otras tecnologías alternativas, como semillas magnéticas, que no incluyen a RSL como comparador.

**Conclusiones:** La tecnología RSL es una alternativa a la tecnología de referencia WGL para la localización de tumores resecables no palpables de mama. Debido a la ausencia de evidencia, no ha sido posible la evaluación de esta tecnología para las indicaciones de tumores resecables no palpables en tiroides o pulmón.

En la indicación tumores resecables no palpables en mama, la tecnología RSL frente a WGL no mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de seguridad, pero sí mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de su uso frente a WGL en términos de efectividad y resultados organizativos. RSL no mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de efectividad frente a ROLL.

Respecto a los aspectos económicos de la RSL para tumores de mama, dada la heterogeneidad de los datos, los autores de la RS incluida no realizaron un análisis estadístico. Si bien, todos los estudios concluyen que la RSL supone para los centros hospitalarios un menor coste que la WGL.

Las variables de perspectiva de los pacientes muestran una igualdad de esta entre las técnicas WGL y RSL para la indicación de tumores resecables no palpables en mama.

Se necesitan ECAs tanto para las indicaciones de tumores resecables no palpables de tiroides y pulmón, como para establecer comparaciones directas de RSL con otras tecnologías de localización (ROLL, semillas magnéticas, ecografía intraoperatoria o localización por radar). Sería conveniente la realización de estudios que incluyan aspectos económicos y la perspectiva del paciente. Futuras RS e informes de evaluación deben tener en cuenta tecnologías de localización alternativas (semillas magnéticas o localización por radar) para las que no se ha encontrado evidencia para este informe, pero que dado su reciente desarrollo y los estudios en marcha se espera que se genere evidencia en los próximos años.



# *Executive summary*

**Title:** Effectiveness, efficiency and safety of radio-guided surgery using radioactive I125 seeds.

**Authors:** Lorena Aguilera-Cobos, Agnieszka Dobrzynska, María Piedad Rosario-Lozano, Juan Antonio Blasco-Amaro.

**Introduction:** The localisation of non-palpable or non-visible tumours can be a challenge in resection to locate and remove them with precision and accuracy. Numerous techniques exist to facilitate this localisation at the time of surgery: wire guided localisation (WGL), radioguided surgery using radioactive seeds I125 (RSL), radioguided occult lesion localisation (ROLL) or intraoperative ultrasound. RSL could mean an improvement for tumor resection and less need for planning for the patient and the hospital, all of that with a lower dose of radioactivity compared to other techniques.

**Objective:** To evaluate the effectiveness, efficiency and safety, as well as organisational challenges, of radioguided surgery with RSL I125 (Iodine125) in patients with resectable non-palpable tumours of the breast, lung or thyroid versus other currently available options.

**Methods:** systematic review of the literature with two phases, including in the first phase technology assessment reports and systematic reviews, and if the evidence for any of the indications was insufficient, a second phase including RCTs (randomised clinical trials). The following reference databases were consulted until February 2023 (with free and controlled language): Medline, Embase, Cochrane Library, WOS (SCI), PubMed (ahead of print/first online), InaHTA and CINAHL. A search of the *clinicaltrials.gov* database of ongoing clinical trials for the technology under evaluation was included. Study selection and quality analysis were performed by two independent investigators. Synthesis of the results was carried out qualitatively. Study quality was assessed using the AMSTAR-2 tools for systematic reviews and ROB 2 for RCTs.

**Results:** 5 studies were included, all of them systematic reviews with meta-analyses and for the same indication (non-palpable resectable breast tumours), no evidence was found in SR or RCTs for the other two indications (non-palpable resectable lung or thyroid tumours).

For non-palpable resectable breast tumours, in terms of **safety**, 3 of the included studies found no statistically significant difference in the complication rate during and after surgery when comparing RSL versus WGL. In terms of **effectiveness**, significant differences were found in favour of RSL versus WGL in the presence of positive margins (4 studies) and in the need for reoperation (3 studies). Statistically significant differences in favour of WGL over RSL were found in the number of successful sites (1 study). No statistically significant differences were found between RSL and ROLL techniques in the need for reoperation and the presence of positive margins (1 study). In terms of **organisational** outcomes, 3 of the included studies analysed the operating time of RSL versus WGL, one of the studies showed a significant difference in favour of RSL, and the other two showed no significant difference. The radioactive nature of the seeds must be considered for the proper implementation of organisational plans for their use, storage and disposal. In terms of **efficiency**, only 1 of the included studies reports information on economic aspects comparing RSL versus WGL. This cost study highlights the heterogeneity of the data which makes it impossible to provide an MA on economic aspects. Despite this, all the studies included in the included review conclude that RSL is less costly for hospitals than WGL.

**Conclusions:** RSL technology is an alternative to the reference WGL technology for the localisation of resectable non-palpable breast tumours. Due to a lack of evidence, it has not been possible to evaluate this technology for the indications of resectable non-palpable non-palpable tumours in the thyroid or lung.

In the indication of non-palpable resectable tumours in the breast, RSL versus WGL showed no statistically significant differences in terms of safety but did show statistically significant differences in favour of its use over WGL in terms of effectiveness and organisational outcomes. RSL did not show statistically significant differences in terms of effectiveness versus ROLL.

Regarding economic aspects, given the heterogeneity of the data, the authors of the included SR did not perform a statistical analysis. However, all data conclude that RSL is less costly for hospitals than WGL.

Patient perspective variables show an equality between WGL and RSL techniques.

RCTs are needed both for indications of non-palpable resectable tumours of the thyroid and lung, and to establish direct comparisons of SLR with other localisation technologies (ROLL, magnetic seeds, intraoperative ultrasound or radar localisation). Studies that include economic aspects and

the patient's perspective would be desirable. Future SRs and evaluation reports should take into account alternative localisation technologies (magnetic seeds or radar localisation) for which no evidence has been found for this report but given their recent development and ongoing studies it is expected that evidence will be generated in the coming years.





# Justificación

La localización de tumores no palpables o no visibles puede suponer un reto en su resección para poder localizarlos y extirparlos con precisión y exactitud. Existen numerosas técnicas para facilitar esta localización en el momento de la intervención: guiado por arpón (WGL, del inglés *wire guide localization*), cirugía radioguiada usando semillas radioactivas I125 (RSL, del inglés *radioactive seed localization*), localización radioguiada (ROLL, del inglés *radioguided occult lesion localization*) o ecografía intraoperatoria<sup>1</sup>.

En la cirugía con RSL semillas esterilizadas y radiactivas marcadas con I125 se colocan en el tumor con la ayuda de una aguja espinal a través de control radiológico o ecográfico. Le proporciona al cirujano una información exacta de la localización del tumor, para que él evalúe el mejor abordaje quirúrgico. Una vez extirpado el tumor se extirpa junto a él las semillas que deben ser sometidas a un estricto control, al tratarse de semillas radioactivas, siguiendo un protocolo de manejo y conservación. Estas semillas pueden ser esterilizadas, y volver a utilizarse para este procedimiento u otro en el que sea necesaria<sup>2</sup>.

La RSL podría suponer una mejora para la resección del tumor y una menor necesidad de planificación para el paciente y el centro, ya que la semillas se pueden insertar hasta 30 días antes de la intervención. En cambio, la inserción del arpón en la técnica WGL se realiza justo antes de la intervención y la ROLL requiere un periodo máximo de 24 horas entre el marcaje y la intervención quirúrgica, lo que deja un menor margen organizativo. Sin embargo, el uso de radioactividad implica tomar medidas de seguridad adicionales para el paciente y el centro, además de un aumento del coste de la intervención y cambios a nivel organizativo<sup>3,4</sup>.

Este informe de evaluación tiene como objetivo evaluar la efectividad, eficiencia y seguridad de la cirugía radioguiada con semillas radioactivas I125 en pacientes con tumores reseables no palpables de mama, pulmón o tiroides, surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Esta evaluación ha sido realizada por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, bajo petición del Ministerio de Sanidad.



# Introducción

## Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

El **cáncer** es una enfermedad genética, es decir, está causada por cambios en los genes que controlan la forma cómo funcionan las células, especialmente cómo crecen y se dividen. Estos cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar a tres tipos principales de genes: proto-oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN<sup>5</sup>.

La denominación de cáncer se usa para englobar a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la división sin control de células y su diseminación a los tejidos del alrededor. Durante el proceso oncológico se desregula el proceso de envejecimiento, muerte, división y reemplazo celular, produciendo un aumento de células que pueden generar tumores. Los tumores pueden ser:

- **Tumores malignos:** tienen capacidad de extenderse a tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, algunas de sus células pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o linfático, y formar nuevos tumores lejos del tumor original (metástasis).
- **Tumores benignos:** no se extienden a los tejidos cercanos, y generalmente al ser extirpados no vuelven a crecer.

Hay más de 100 tipos de cáncer. Generalmente reciben el nombre de los órganos o tejidos donde se generan. También pueden describirse según el tipo de células que los forman. Este informe se centra en tres tipos de cáncer: cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de tiroides.

En el **cáncer de mama** la mayoría de los tumores se originan a partir de las células que componen el sistema ducto-lobulillar, unidad funcional del componente glandular del tejido mamario. Estas neoplasias de origen epitelial, que pueden ser muy heterogéneas, se denominan carcinomas. Otros tipos de tumores menos frecuentes se desarrollan a partir de células no epiteliales, como células musculares, tejido adiposo o tejido conectivo, y se denominan sarcomas. Existen dos grandes grupos de carcinomas de la mama, infiltrantes/invasivos o “in situ”; ambos se diferencian por la infiltración o no del estroma mamario, característica que marca su potencial

expansivo y metastásico y por lo tanto implica un pronóstico diferente. Dentro de los carcinomas infiltrantes, la gran mayoría (70-80%) corresponde al subtipo ductal infiltrante. El carcinoma lobulillar, el segundo más habitual, representa entre el 5% y el 7% de los casos<sup>6</sup>.

Además de la clasificación por tipo celular, otra clasificación ampliamente utilizada en el cáncer de mama, porque implica diferentes tratamientos, es por categorización genética según el tipo de receptores que expresan las células tumorales<sup>6</sup>:

- **Grupo 1 (luminal A):** Este grupo incluye tumores que expresan el receptor de estrógeno (ER, del inglés *estrogen receptor*) y el receptor de progesterona (PR, del inglés *progesterone receptor*), pero no expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2, del inglés *human epidermal growth factor receptor 2*). Estos tumores se caracterizan por tener un bajo índice de proliferación celular. Los pacientes con cáncer de mama luminal A tienen posibilidad de beneficiarse de tratamientos hormonales y también de la quimioterapia.
- **Grupo 2 (luminal B):** Este tipo incluye tumores que expresan ER, y una expresión variable de PR y HER2. Al contrario que el grupo de tumores luminales A, los luminales B muestran una elevada proliferación celular. Los pacientes con cáncer de mama luminal B tienen posibilidad de beneficiarse de la quimioterapia, y también del tratamiento hormonal y del tratamiento dirigido al HER2 (en aquellos casos que expresen HER2).
- **Grupo 3 (HER2 positivo):** Este tipo incluye los tumores que expresan HER2, pero no expresan ER ni PR. Los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tienen posibilidad de beneficiarse de la quimioterapia y el tratamiento dirigido al HER2.
- **Grupo 4 (tipo basal):** Este tipo, que también se denomina cáncer de mama triple negativo, incluye tumores que no expresan receptores ER ni PR ni HER2. Los pacientes con cáncer de mama de tipo basal tienen posibilidad de beneficiarse de la quimioterapia.

En el **cáncer de pulmón** se diferencian principalmente 2 tipos, que se dividen según el tipo de células que se ven afectadas<sup>7</sup>:

- **Cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, del inglés *non-small-cell lung carcinoma*):** Entre el 80% y el 85% de los cánceres de pulmón son NSCLC. Los subtipos principales de NSCLC son

adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes. Estos subtipos, que pueden originarse de diferentes tipos de células de pulmón, se agrupan como NSCLC porque el método de tratamiento y el pronóstico son a menudo similares.

- **Cáncer de pulmón microcítico (SCLC, del inglés *small-cell lung carcinoma*):** Entre el 10% y el 15% de todos los cánceres de pulmón son SCLC. Este tipo de cáncer de pulmón suele crecer y propagarse más rápido que el cáncer de pulmón no microcítico.

El **cáncer de tiroides** se origina a partir de células epiteliales foliculares o células C parafoliculares. Los cánceres de tiroides derivados de células foliculares se clasifican en 4 tipos histológicos: cáncer papilar de tiroides (80-85% de los casos), cáncer folicular de tiroides (10-15% de los casos), cáncer de tiroides pobremente diferenciado (menos del 2% de los casos) y cáncer anaplásico de tiroides (menos del 2% de los casos). Los dos primeros tipos son cánceres de tiroides bien diferenciados. La resección quirúrgica es el tratamiento estándar para la mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides. Los pacientes con cánceres bien diferenciados de bajo riesgo pueden tratarse únicamente con cirugía, mientras que aquellos con características de alto riesgo pueden requerir supresión de tirotrópina y terapia con radioyodo. Aunque el cáncer anaplásico de tiroides es el subtipo histológico más agresivo de cáncer de tiroides, la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer de tiroides se deben a la progresión de cánceres bien diferenciados refractarios al yodo radiactivo<sup>8</sup>.

## Carga de la enfermedad

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. La *International Agency for Research on Cancer* ha estimado que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos en el mundo. Las estimaciones a nivel mundial indican también que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas a 30,2 millones de casos nuevos al año en 2040. A nivel mundial los tumores más frecuentemente diagnosticados, incluyendo ambos géneros, fueron mama (11,7% de los casos) y pulmón (11,4% de los casos), seguidos por colon y recto, próstata, estómago, hígado y tiroides<sup>9</sup>.

El número de cánceres diagnosticados en España en el año 2023 se estima que alcanzará los 279.260 casos, según los cálculos de REDECAN, lo que supone una estabilización con respecto al año anterior. Al igual que se espera un incremento en la incidencia del cáncer a nivel mundial, en España se estima que en 2040 la incidencia alcance los 341.000 casos. Los cánceres

más frecuentemente diagnosticados en España en 2023 serán los de colon y recto (42.721 nuevos casos), mama (35.001), pulmón (31.282), próstata (29.002), vejiga urinaria (21.694) y tiroides (6.084)<sup>9</sup>.

### Tecnología alternativa en uso

La escisión de las lesiones no palpables requiere localización prequirúrgica para realizar una adecuada resección que garantice buenos resultados estéticos, así como una menor tasa de márgenes de resección positivos evitando así futuras reintervenciones. Con el fin de lograr esto, se han desarrollado diferentes métodos de localización de no palpable como la WGL, la cirugía RSL, la ROLL, o la ecografía intraoperatoria.

La **localización radiográfica con arpón (WGL)** inmediatamente antes de la resección quirúrgica es la **técnica de referencia** para la localización preoperatoria de lesiones resecables no palpables. Sin embargo, esta técnica presenta importantes limitaciones, como el desplazamiento involuntario, migración o fractura del arpón durante el traslado de la paciente, que puede producirse en hasta el 3% de las pacientes. No obstante, el mayor inconveniente de utilizar este tipo de técnica en la cirugía es sin duda la elevada tasa de imprecisión que presenta, derivada en parte por las variaciones en la distancia a la que el radiólogo coloca la punta de la guía respecto a la lesión.

Estas limitaciones pueden ser las causantes de algunos de los resultados obtenidos con esta técnica, como la presencia de márgenes de resección positivos en el 20-70% de los casos. Si bien es cierto que los cirujanos de mama especializados con experiencia no suelen tener esta limitación. Dado que las pacientes con márgenes de resección negativos tienen una tasa de recidiva local del 0-9%, mientras que las pacientes con márgenes positivos tienen una tasa de recidiva local de hasta el 36%, puede ser importante identificar un procedimiento que dé lugar a márgenes positivos menos frecuentes<sup>2</sup>.

Otra limitación destacable del procedimiento WGL surge a nivel organizativo, siendo necesaria la coordinación entre cirugía, radiología y quirófano. Dado que el procedimiento debe realizarse el mismo día de la intervención quirúrgica, preferiblemente justo antes de ésta para reducir el riesgo de migración del arpón, pueden producirse retrasos costosos en la programación del quirófano cuando el paciente llega tarde a la intervención debido a retrasos en radiología. Por otro lado, las cancelaciones y reorganizaciones en el quirófano hacen que el departamento de radiología pueda perder citas, que el personal dedique mucho tiempo a programar y reorganizar las citas de intervención y que aumente el tiempo de espera para otros procedimientos de imagen, ya que estos cambios de programación suelen producirse entre 24 y 48 horas antes de la localización programada<sup>2</sup>.

Dadas estas limitaciones de la técnica de referencia y su posible influencia sobre los resultados, se han desarrollado nuevas técnicas para el marcaje de lesiones resecables no palpables, como<sup>10</sup>:

- **ROLL:** cirugía radioguiada basada en la inyección de un trazador radioactivo líquido (<sup>99m</sup>Tc) en el centro del tumor unas horas antes de la intervención quirúrgica, que se localiza en el momento de la intervención. Durante la cirugía se utiliza una sonda  $\gamma$  para localizar el trazador y el tumor primario asociado<sup>1</sup>. La dosis de radiación administrada al paciente se sitúa entre 5 y 13 MBq. Se requiere que la localización se realice en las 24 horas previas a la cirugía debido a la corta vida media de 6 horas del coloide marcado con <sup>99m</sup>Tc<sup>11</sup>.
- **Ecografía intraoperatoria:** localización de las lesiones mediante ecografía. Es una técnica simple, no traumática, que no requiere demasiado tiempo, fácil de desarrollar y confortable para el paciente. Sin embargo, es totalmente dependiente de la experiencia del cirujano y de la calidad de las imágenes, no pudiendo ser utilizada en todos los casos<sup>12</sup>.

En los últimos años, además de las tecnologías previamente mencionadas se han desarrollado otros métodos de localización de lesiones no palpables (usadas principalmente en mama) sin cables ni elementos radioactivos entre las que destacan:

- **Semillas magnéticas:** localización de tumores resecables no palpables mediante semillas magnéticas o paramagnéticas previamente insertadas en el tumor o en los ganglios linfáticos posiblemente afectados<sup>13</sup>. Estas semillas compuestas de acero y níquel tienen un tamaño de 1 x 5 mm. Para su localización en el momento de la intervención es necesario contar con un detector magnético de alta sensibilidad. Al igual que las semillas radioactivas, las semillas magnéticas pueden ser introducidas en la paciente días antes de la intervención y son retiradas en la intervención junto con la masa tumoral<sup>13</sup>. Las semillas magnéticas de la que se ha recopilado mayor información ha sido MagSeed® y MOLLI®.
- **Localización por radar:** guía de localización de lesiones mamarias no palpables sin radiación usando tecnología de radar de microimpulso<sup>10</sup>. Un reflector de 1 x 4 mm es colocado en la lesión mamaria guiado por ultrasonido o guía esterotáxica. El reflector permanece inactivo hasta que se activa mediante impulsos de luz infrarroja y utiliza dos antenas para reflejar una onda electromagnética como señal de su

localización que es recogida por la consola<sup>10</sup>. El dispositivo que sigue este método de localización se denomina SAVI SCOUT®.

## Descripción de la tecnología

En la técnica RSL, semillas marcadas con I125 se colocan en el tumor no palpable para su posterior resección. Durante la resección las semillas se detectan con una sonda detectora de radiaciones y sirviendo de guía para la localización del tumor<sup>1</sup>. Las semillas necesarias para la RSL tienen unas dimensiones de unos 4,5 x 0,8 mm. En el momento de la implantación la dosis de radiación que administra al paciente se sitúa entre 3,7 y 10,7 MBq<sup>11</sup>.

La inserción de las semillas suele realizarse unos 5 días antes de la intervención y puede ser guiada mediante ecografía, o si esto no fuera posible, mediante rayos X. Este tiempo puede variar en función de la organización de los servicios y centros, pudiendo realizarse desde una semana antes hasta el mismo día de la intervención para la resección. Tras su colocación, la ubicación de esta será confirmada mediante mamografía o radiografía de la zona. Normalmente, una semilla se coloca en el centro, múltiples semillas se colocan en el borde, y en el caso de que existan ganglios axilares metastásicos, estos también pueden ser marcados. Si existieran múltiples tumores, se podrían colocar semillas separadas en cada uno de sus centros, hasta un máximo de 3 tumores<sup>1</sup>.

Durante la cirugía las semillas son extraídas junto al tumor. Su extracción se comprueba con una sonda detectora de radiaciones, para comprobar su correcta retirada. La biopsia es almacenada para ser analizada en el departamento de patología, donde se volverá a comprobar la presencia de las semillas en el tejido extirpado. Tras ello, se separan las semillas del tejido y son llevadas, con las medidas oportunas, al departamento de medicina nuclear para su correcto almacenamiento a largo plazo<sup>2</sup>.

Al ser semillas radioactivas han de seguirse adecuadamente protocolos para su manipulación, almacenamiento y gestión de desechos<sup>1</sup>. La semilla debe conservarse en la bolsa de plomo hasta el momento de usarla. Se recomienda no entrar en contacto directo con la fuente de I125, usar pinzas de vacío o de acción inversa para su manipulación y no usarlas en un entorno de resonancia magnética<sup>10</sup>. Los desechos de materiales radioactivos deben ser gestionados siguiendo las normativas regulatorias nucleares (para Estados Unidos, 10 CFR 35.1000; para la Unión Europea, EURATOM 1493/93). Para evitar la pérdida de semillas radiactivas (antes o después de su uso), deben de existir protocolos en vigencia para garantizar su seguimiento en todo el proceso. No se puede cortar ni segmentar la semilla lo cual provocaría contaminación radioactiva.



Igualmente, debido a la radioactividad de las semillas se desaconseja el uso de la técnica RSL en pacientes embarazadas o en periodo de lactancia y en menores de 18 años<sup>1</sup>.

La RSL podría tener varias ventajas sobre ROLL. En primer lugar, la actividad de las semillas utilizadas en RSL permite una mayor precisión de localización del tumor en comparación con la actividad difusa del trazador líquido marcado con <sup>99m</sup>Tc. En segundo lugar, podrían usarse semillas múltiples para los tumores invasivos multifocales y los ganglios linfáticos axilares metastásicos. En tercer lugar, la dosis de radiación administrada al paciente es mucho menor. A nivel organizativo, la RSL puede tener ventajas dada su larga vida media (59,6 días)<sup>11</sup>.

Entre las reacciones adversas destacables que pueden asociarse a la técnica RSL destacan<sup>13</sup>:

- Al tratarse de un procedimiento quirúrgico, pueden surgir complicaciones que incluyen: equimosis, malestar, hemorragia prolongada o infección cerca del sitio de implante.
- Riesgo de migración de la semilla (definido como mínimo según los fabricantes).
- Alergia al yodo.

Algunas de las características de las semillas, así como las recomendaciones para la RLS, dependen de la casa comercial que las distribuya. Las empresas distribuidoras de semillas incluidas en este informe han sido TheraSeed®, ISOAID® (proveedor en España RADIAPROT®) y Best® Medical International. Entre las principales recomendaciones divergentes destacan la posibilidad o no de su reutilización tras la esterilización. Por lo que se recomienda adaptar el uso de esta tecnología según las recomendaciones del proveedor.

En la Tabla 1 se especifican las características básicas de las principales tecnologías RSL encontradas.

**Tabla 1. Características básicas de las tecnologías RSL disponibles**

Nombre comercial de la semilla	Nombre de la compañía	Características	Aprobación FDA	Marcado CE
<b>AgX100®</b>	TheraSeed®	Medidas: 4,5 x 0,8 mm Vida media: 59,4 días Energía de emisión de fotones: 27-35 keV	Sí	Sí
<b>ADVANTAGE®</b>	ISOAID®, proveedor en España RADIAPROT	Medidas: no especificadas Vida media: 59,41 días Energía de emisión de fotones: 27-35 keV Recomiendan un solo uso de las semillas El producto incluye aguja de localización de calibre 18 y longitud entre 5 y 12 cm	Sí	Sí
<b>Best® Iodine-125 seed</b>	Best® Medical International	Medidas: 4,5 x 0,8 mm Vida media: 59,4 días Energía de emisión de fotones: 27-35 keV El producto incluye aguja de localización de calibre 18 y longitud entre 5 y 15 cm	Sí	Sí

kev: kilo-electronvoltios

## Difusión de la tecnología

A la fecha de realización del presente informe se ha podido detectar un grado de implementación desigual en los centros sanitarios públicos españoles, detectando su uso en estos centros:

- Hospital Ramón y Cajal (Madrid)
- Hospital Clínic (Barcelona)
- Virgen de la Macarena (Sevilla)
- Hospital Virgen de las Nieves (Granada)
- Hospital Universitario de Burgos (Burgos)

Se ha detectado su implementación en algunos centros privados, como el Hospital Universitario La Moraleja: Hospital Madrid Norte y el MD Anderson (Madrid).

# Objetivo

El objetivo principal es evaluar la efectividad, eficiencia, seguridad y retos organizativos de la cirugía radioguiada con semillas radioactivas I125 en pacientes con tumores resecables no palpables de mama, pulmón o tiroides.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

*¿Qué efectividad, eficiencia, seguridad y retos organizativos ofrece la cirugía radioguiada con semillas radioactivas I125 en pacientes con tumores resecables no palpables de mama, pulmón o tiroides comparada con otras técnicas de localización?*



# Metodología

## 1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura hasta febrero de 2023 sin límite de fecha, respondiendo a la pregunta de investigación planteada previamente, siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA<sup>14</sup>.

## 2. Búsqueda

Para la revisión de la evidencia científica se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos referenciales Medline, Embase, *Cochrane Library*, WOS (SCI), PubMed (*ahead of print/first online*), InaHTA y CINAHL.

Por otro lado, se consultaron recursos como TripDataBase, así como las principales webs de agencias europeas: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) y la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS).

Para la identificación de los estudios se empleó lenguaje controlado (descriptores) y terminología libre (*lung neoplasm, breast neoplasm, thyroid neoplasm, iodine isotopes, radioactive seed*), adaptándose la estrategia inicial a la sintaxis de cada base de datos. Estas búsquedas fueron limitadas por tipo de estudio, a revisiones sistemáticas y metaanálisis. Las estrategias utilizadas están disponibles en el Anexo 1.

Así mismo, se realizaron búsquedas manuales secundarias de la bibliografía de los artículos obtenidos en las estrategias anteriormente descritas, con objeto de identificar estudios adicionales.

Dados los resultados obtenidos en estas búsquedas, se completó esta revisión con la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados para aquellas indicaciones en las que la evidencia recopilada de las revisiones sistemáticas no era suficiente. Estas nuevas búsquedas se realizaron en las mismas bases de datos, adaptando las estrategias de búsqueda a las indicaciones deseadas y utilizando un filtro de búsqueda para ensayos clínicos aleatorizados. En el Anexo 2 se muestran estas estrategias.

Para finalizar el proceso de recopilación de evidencia, se interrogó la base de datos *clinicaltrials.gov* para detectar posibles estudios en marcha cuyos resultados no hayan sido aún publicados.

### 3. Criterios de selección de los artículos recuperados

#### Criterios de inclusión

- Población: Pacientes con tumores resecables no palpables de mama, pulmón o tiroides.
- Intervención: Cirugía radioguiada usando semillas radioactivas I125.
- Comparador: Otras técnicas de resección para tumores no palpables, como tumorectomías guiadas por arpón, ROLL o ecografía intraoperatoria.
  - Resultados:
    - Efectividad: tasa de localización de tumor correctamente marcada, tasa de resección correcta de la lesión y tasa de reintervención.
    - Seguridad: eventos adversos a corto, medio y largo plazo.
    - Eficiencia: coste-efectividad e impacto presupuestario.
- Retos organizativos.
- Diseño: Revisiones sistemáticas y metaanálisis (primera búsqueda) y ensayos clínicos aleatorizados (segunda búsqueda).

#### Criterios de exclusión

- Estudios no originales o narrativos: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación.
- Estudios primarios no aleatorizados, preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.
- Estudios que incluyan a pacientes con diferentes patologías a las que son objeto de estudio, y cuyos resultados no se analicen de forma desagregada para este subgrupo de pacientes.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma diferente a español o inglés.

## 4. Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por pares independientes, incluyendo información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características demográficas de los pacientes, así como de la intervención realizada, sus comparadores y el tipo y duración del seguimiento.

Para las variables específicas se incluyeron indicadores para la evaluación de la efectividad, eficiencia y seguridad de la técnica.

## 5. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadores resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Dicha evaluación se realizó con el cuestionario AMSTAR-2<sup>15</sup>, en el caso de las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados se había previsto el uso de la herramienta RoB 2<sup>16</sup>.





# Resultados

## Resultado de la búsqueda

En la búsqueda limitada a RS y MA, se identificaron un total de 385 estudios. Del total de 385 referencias, se identificaron 248 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección por pares independientes en base a título y resumen, descartándose inicialmente 227 por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir algunos de los criterios de exclusión. Las discrepancias se solucionaron por consenso. De los 21 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron por pares 5 para su análisis.

En la búsqueda limitada a ensayos clínicos aleatorizados se incluyeron únicamente las indicaciones tumores de pulmón o tiroides reseables no palpables, porque no se había localizado evidencia en RS para estas indicaciones. En esta búsqueda se identificaron un total de 1409 estudios. Entre el total de 1409 referencias, se identificaron 1086 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección por pares independientes en base a título y resumen, descartándose todos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir algunos de los criterios de exclusión. El motivo mayoritario de las exclusiones fue la intervención, ya que la evaluación de la resección con RSL no era objeto de estudio en ninguno de los ensayos centrados en las poblaciones de interés. Las discrepancias se solucionaron por consenso.

Los diagramas de flujo para las RS y los ensayos clínicos aleatorizados se muestran en los Anexo 3 y Anexo 4, respectivamente. Las referencias de los estudios excluidos a texto completo, así como el motivo de su exclusión están disponibles en el Anexo 5.

## Descripción general de los estudios

Los 5 trabajos incluidos son revisiones sistemáticas con metaanálisis: Athanasiou *et al.*<sup>17</sup>, Moreira *et al.*<sup>18</sup>, Wang *et al.*<sup>19</sup>, Chan *et al.*<sup>20</sup> y Ahmed *et al.*<sup>21</sup>. Cabe destacar que todas las revisiones incluidas son para la indicación de tumores de mama reseables no palpables, sin que se hayan localizado revisiones o ensayos clínicos aleatorizados que cumplan los criterios de inclusión para las otras indicaciones en estudio (tumores reseables no palpables en pulmón o tiroides).

Todos los estudios incluidos comparan la técnica RSL frente a WGL, solamente una de las revisiones (Moreira *et al.*<sup>18</sup>) incluye estudios que comparan RSL frente a ROLL. Cabe destacar, que la RS Athanasiou *et al.*<sup>17</sup> incluye metaanálisis en red en los que se compara RSL frente a otras técnicas, si bien estos resultados no han sido extraídos, por no tratarse de una comparación directa, sí se comentan en el apartado de discusión.

En cuanto al diseño de las RS incluidas, 2 de ellas<sup>17,20</sup> incluyen únicamente ensayos clínicos aleatorizados, mientras que el resto incluyen tanto ECA como estudios de cohortes.

Todas las RS incluidas analizan algunas de las variables resultados englobadas en el protocolo en el apartado de efectividad. Las variables de efectividad comunes en todas las RS son la necesidad de reintervención y la presencia de márgenes positivos tras la resección del tumor. Además, 3 estudios incluyen variables relacionadas con la seguridad<sup>17,18,20</sup>, 3 estudios incluyen variables relacionadas con aspectos organizativos<sup>17,18,21</sup> y 1 estudio incluye variables relacionadas con la eficiencia<sup>18</sup>.

En la Tabla 2 se detallan las características de las RS incluidas. En el Anexo 6 se adjunta una tabla que detalla los estudios clínicos que tienen como objeto el estudio de la técnica RSL incluidos en las RS incluidas en este informe y algunas de sus características.

Tabla 2. Descripción de las revisiones sistemáticas incluidas					
Estudios Año	Bases de datos y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Variables resultado
<b>Athanasiou et al.</b> <sup>17</sup> <b>2022</b>	MEDLINE via Ovid, PubMed, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Diciembre 2020	<b>Diseño de estudios:</b> ensayos clínicos aleatorizados <b>Intervención:</b> cualquier técnica posible incluyendo a WGL, ROLL y RSL para lesiones mamarias no palpables sospechosas de malignidad en mujeres de cualquier edad <b>Idioma:</b> Sin restricciones	20 estudios (4 estudios incluyen RSL)	<i>Cochrane Collaboration's tool</i>	<b>Efectividad:</b> fracaso en la localización de la lesión con la técnica prevista, margen positivo, necesidad de reintervención, recidiva tumoral y tiempo operatorio <b>Seguridad:</b> complicaciones <b>Organizativo:</b> duración de la estancia hospitalaria
<b>Moreira et al.</b> <sup>18</sup> <b>2022</b>	PubMed, ISI SCOPUS y Cochrane Marzo 2018	<b>Diseño de estudios:</b> sin restricciones en cuanto al diseño del estudio. Se excluyeron las cartas al editor y los artículos de opinión. Se excluyeron los estudios sin comparación entre técnicas de localización <b>Intervención:</b> Se incluyeron todos los estudios relacionados con técnicas de localización preoperatoria de lesiones mamarias no palpables, sin restricciones en cuanto al tipo de lesión. Se excluyeron los estudios que incluían técnicas intraoperatorias o postoperatorias. Además, se excluyeron los estudios que incluían situaciones de quimioterapia neoadyuvante	49 estudios (26 RSL vs arpón, 1 RSL vs ROLL y 1 RSL vs ROLL vs arpón)	<i>Quality Assessment Tool and Scoring Guidance Notes (QATSDD)</i>	<b>Efectividad:</b> presencia de márgenes de resección positivos, necesidad de reintervención, proporción del tamaño de la lesión vs tamaño biopsia y resultados cosméticos <b>Seguridad:</b> complicaciones en la intervención o tras ella <b>Eficiencia:</b> costes <b>Organizativo:</b> duración de la intervención
<b>Wang et al.</b> <sup>19</sup> <b>2019</b>	Medline, Embase y Cochrane Library Database Marzo 2018	<b>Diseño de estudios:</b> ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohortes <b>Intervención:</b> RSL frente a WGL <b>Idioma:</b> artículos escritos en inglés	18 estudios	ND	<b>Efectividad:</b> presencia de márgenes de resección positivos y necesidad de reintervención

**Tabla 2. Descripción de las revisiones sistemáticas incluidas (continuación)**

Estudios Año	Bases de datos y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Variables resultado
<b>Chan et al.</b> <sup>20</sup> 2015	Cochrane Breast Cancer Group's Specialized Register, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials and ICTRP Marzo 2015	<b>Diseño de estudios:</b> Ensayos clínicos aleatorizados <b>Intervención:</b> comparación de WGL con otra forma de cirugía guiada en mujeres con lesiones mamarias lesiones mamarias no palpables con fines terapéuticos o diagnósticos	11 estudios (2 estudios incluyen RSL)	<i>Cochrane Collaboration's tool</i>	<b>Efectividad:</b> presencia de márgenes de resección positivos, necesidad de reintervención, localización exitosa, e intervención exitosa <b>Seguridad:</b> complicaciones tras la intervención
<b>Ahmed et al.</b> <sup>21</sup> 2013	PubMed, EMBASE y Cochrane Library databases ND	<b>Diseño de estudios:</b> ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohortes <b>Intervención:</b> evaluación de ROLL o RSL frente a WGL para lesiones mamarias no palpables <b>Idioma:</b> artículos escritos en inglés	5 estudios	<i>Cochrane Collaboration's tool</i>	<b>Efectividad:</b> presencia de márgenes de resección positivos, necesidad de reintervención y volumen biopsia <b>Organizativo:</b> duración de la intervención

ROLL: *radio-guided occult lesion localisation*, RSL: *radioactive seed localisation*, WGL: *wire guided localisation*, ND: no descrito

## Descripción de la calidad de los estudios

Todos los estudios incluidos son RS con MA por lo que su calidad se evaluó con la herramienta AMSTAR-2<sup>15</sup>. Las calidades de los estudios incluidos oscilaron entre alta y críticamente baja. Las principales debilidades detectadas en esta evaluación en las RS incluidas estuvieron relacionadas con no proporcionar una lista de estudios excluidos y la justificación de las exclusiones, no reportar las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión o no evaluar una adecuada investigación del posible sesgo de publicación.

En la Tabla 3 se recogen los detalles de la evaluación de la calidad de las 5 RS incluidas.

<b>Tabla 3. Valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con la herramienta AMSTAR-2</b>					
<b>Referencia</b>	<b>Athanasiou et al.<sup>17</sup></b>	<b>Moreira et al.<sup>18</sup></b>	<b>Wang et al.<sup>19</sup></b>	<b>Chan et al.<sup>20</sup></b>	<b>Ahmed et al.<sup>21</sup></b>
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí parcial	Sí parcial	Sí	Sí parcial
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	No
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	No
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	Sí	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

**Tabla 3. Valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con la herramienta AMSTAR-2 (continuación)**

Referencia	Athanasίου <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Moreira <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Wang <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Chan <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Ahmed <i>et al.</i> <sup>21</sup>
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	Sí	No
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	No	Sí	No
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	No	Sí	Sí	Sí
<b>VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD</b>	<b>MODERADA</b>	<b>BAJA</b>	<b>CRÍTICAMENTE BAJA</b>	<b>ALTA</b>	<b>CRÍTICAMENTE BAJA</b>

## Principales resultados seguridad

Tres de las RS incluidas, para la indicación de tumores de mama resecables no palpables, constan de un MA de variables relacionadas con la seguridad de la técnica RSL frente a la técnica WGL. Dos de los estudios<sup>17,18</sup> incluyen la variable ratio de complicaciones durante la intervención, y el otro estudio<sup>20</sup> incluye la variable ratio de complicaciones tras la intervención. La Tabla 4 muestra los valores correspondientes a los RR para cada una de las variables de seguridad analizadas en estos estudios.

### Comparación RSL frente a WGL

La variable ratio de complicaciones en la intervención se evaluó en términos de RR en los dos estudios que la incluyen<sup>17,18</sup>. En ambos estudios las complicaciones incluidas (infección, sangrado, hematoma, rotura del arpón e hinchazón) y el resultado del MA fueron los mismos, no existe una ventaja estadísticamente significativa en términos de seguridad entre la técnica WGL y la técnica RSL.

La variable ratio de complicaciones tras la intervención (hematoma, seroma e infección) se analiza en una de las RS<sup>20</sup>, con resultados procedentes de un único estudio con un total de 305 pacientes evaluados. Esta variable se evaluó en términos de RR, y se obtuvo que no existe una ventaja estadísticamente significativa en términos de seguridad entre la técnica WGL y la técnica RSL.

### Comparación RSL frente a ROLL

Ninguna de las revisiones incluidas proporcionó resultados para esta comparación.

**Tabla 4. Resultados de seguridad de las revisiones sistemáticas incluidas**

Estudio incluido	Variables resultado	Estudios incluidos en MA para este parámetro	Pacientes totales evaluados		RR	95% IC
			RSL	WGL		
<b>Athanasiou et al.</b> <sup>17</sup>	Ratio de complicaciones en la intervención	4 estudios	470	453	1,37	(0,79-2,39)
<b>Moreira et al.</b> <sup>18</sup>	Ratio de complicaciones en la intervención	8 estudios	1704	1459	1,03	(0,79-1,34)
<b>Chan et al.</b> <sup>20</sup>	Ratio de complicaciones tras la intervención	1 estudio	152	153	1,51	(0,75-3,03)

MA: metaanálisis, RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza, RSL: *radioactive seed localisation*, WGL: *wire guided localisation*

## Principales resultados de efectividad

Las 5 RS incluidas<sup>17-21</sup> recogen en sus MA variables de resultados de la efectividad comparando RSL frente a WGL para pacientes con tumores mamarios no palpables resecables. Adicionalmente, una de las RS incluidas<sup>18</sup> incluye también estos análisis comparando RSL frente a ROLL.

Sin embargo, no todos los estudios recogen y analizan las mismas variables. Las únicas variables que se recopilan en todas las RS incluidas son la necesidad de reintervención y la presencia de márgenes de resección positivos tras la cirugía. Otras variables resultado de efectividad analizadas son: las intervenciones exitosas, las complicaciones en la localización, el volumen extirpado y el porcentaje de pacientes que presentan recidiva. Las variables dicotómicas se evalúan con el valor RD y las variables continuas se evalúan a través de la diferencia de medias (MD, del inglés *mean difference*). En la Tabla 5 se muestran todos los resultados de efectividad de las RS incluidas comparando RSL frente WGL, y en la Tabla 6 se muestran todos los resultados de efectividad de las RS incluidas comparando RSL frente ROLL (en las tablas aparecen marcadas con un asterisco, \*, las variables cuyo MA muestran una efectividad estadísticamente significativa).

### Comparación RSL frente a WGL

Las variables de efectividad que muestran una diferencia estadísticamente significativa a favor de la técnica RSL frente a WGL en alguna de las RS incluidas son:

- Presencia de márgenes de resección positivos: muestra una diferencia estadísticamente significativa en 4 de las RS incluidas<sup>18-21</sup>.
- Necesidad de reintervención: muestra una diferencia estadísticamente significativa en 3 de las RS incluidas<sup>19-21</sup>.

En cambio, las variables de efectividad que muestran una diferencia estadísticamente significativa a favor de la técnica WGL frente a RSL en alguna de las RS incluidas son:

- Número de localizaciones exitosas: muestra una diferencia estadísticamente significativa en una de las RS incluidas<sup>20</sup>.

### Comparación RSL frente a ROLL

Las variables de efectividad analizadas en la RS Moreira *et al.*<sup>18</sup> (necesidad de reintervención y presencia de márgenes de resección positivos) comparando RSL frente a ROLL no muestran diferencias estadísticamente significativas.



**Tabla 5. Resultados de efectividad de las revisiones sistemáticas incluidas comparando RSL frente a WGL**

Estudio incluido	Variables resultado	Estudios incluidos en MA para esta variable	Pacientes totales evaluados		RR (variables dicotómicas) o MD (variables continuas)	95% IC
			RSL	WGL		
<b>Athanasiou et al.</b> <sup>17</sup>	Intervenciones exitosas	4 estudios	470	453	RR = 0,33	(0,01-8,19)
	Necesidad de reintervención	4 estudios	470	453	RR = 0,76	(0,42-1,39)
	Complicaciones en la localización	4 estudios	470	453	RR = 1,37	(0,78-2,41)
	Volumen extirpado	4 estudios	470	453	MD = 0,09	(-0,10-0,28)
	Presencia de márgenes positivos	4 estudios	470	453	RR = 0,80	(0,55-1,17)
<b>Moreira et al.</b> <sup>18</sup>	Necesidad de reintervención	20 estudios	3525	4109	RR = 0,73	(0,60-0,89)
	Recidiva del paciente	3 estudios	534	992	RR = 0,55	(0,25-1,17)
	Presencia de márgenes positivos	24 estudios	4147	4555	RR = 0,84*	(0,71-0,99)
<b>Wang et al.</b> <sup>19</sup>	Necesidad de reintervención	11 estudios	1749	1261	RR = 0,68*	(0,52-0,88)
	Presencia de márgenes positivos	15 estudios	2278	1601	RR = 0,72*	(0,55-0,92)
<b>Chan et al.</b> <sup>20</sup>	Intervenciones exitosas	2 estudios	203	199	RR = 1,00	(0,99-1,01)
	Necesidad de reintervención	1 estudio	152	153	RR = 0,80*	(0,48-1,32)
	Localizaciones exitosas	2 estudios	203	199	RR = 3,85*	(1,21-12,19)
	Presencia de márgenes positivos	2 estudios	187	179	RR = 0,67*	(0,43-1,06)
<b>Ahmed et al.</b> <sup>21</sup>	Necesidad de reintervención	4 estudios	571	340	RR = 0,47*	(0,33-0,69)
	Volumen extirpado	2 estudios	203	199	MD = 1,46	(-22,35-25,26)
	Presencia de márgenes positivos	5 estudios	596	349	RR = 0,51*	(0,36-0,72)

MA: metaanálisis, MD: *mean difference*, RR: *risk ratio*, IC: intervalo de confianza, RSL: *radioactive seed localisation*, WGL: *wire guided localization*, \*: diferencia estadísticamente significativa

**Tabla 6. Resultados efectividad de las revisiones sistemáticas incluidas comparando RSL frente a ROLL**

Estudio incluido	Variables resultado	Estudios incluidos en MA para esta variable	Pacientes totales evaluados		RR	95% IC
			ROLL	RSL		
Moreira <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Necesidad de reintervención	2 estudios	265	344	1,07	(0,63-1,83)
	Márgenes positivos	2 estudios	265	344	1,22	(0,83-1,81)

MA: metaanálisis, MD: *mean difference*, IC: intervalo de confianza, RSL: *radioactive seed localisation*, ROLL: *radio-guided occult lesion localization*

## Principales resultados organizativos

Solamente se obtuvieron datos de los resultados organizativos comparando RSL frente a WGL para los pacientes de tumores de mama resecables no palpables. Este aspecto se analizó en 3 de las RS incluidas<sup>17,18,21</sup>, incluyendo en todas ellas la variable tiempo de intervención. Adicionalmente, la RS Moreira *et al.*<sup>18</sup> incluyó la variable tiempo de localización. Al ser todas las variables de tipo continuo, se evalúan a través de la MD. Los resultados de las RS incluidas sobre aspectos organizativos comparando RSL frente WGL se muestran en la Tabla 7.

### Comparación RSL frente a WLG

Una de las RS incluidas<sup>21</sup> recoge una diferencia significativa en términos de tiempo de intervención a favor de la RSL frente a WGL. Las otras dos RS<sup>17,18</sup> no recogen diferencias significativas ni en tiempo de intervención ni en tiempo de localización de la RSL frente a WGL.

En la Tabla 7 se muestran todos los resultados de aspectos organizacionales, incluyendo tiempo de intervención y tiempo de localización, en las RS incluidas que comparan RSL frente WGL (en la tabla aparece marcada con un asterisco, \*, la variable cuyo MA muestran una efectividad estadísticamente significativa).

### Comparación RSL frente a ROLL

Ninguna de las revisiones incluidas proporcionó resultados para esta comparación.

**Tabla 7. Resultados organizativos de las revisiones sistemáticas incluidas comparando RSL frente a WGL**

Estudio incluido	Variables resultado	Estudios incluidos en MA para esta variable	Pacientes totales evaluados		MD	95% IC
			RSL	WGL		
Athanasiou <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Tiempo de intervención (min)	4 estudios	470	453	-0,06	(-0,28-0,16)
Moreira <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Tiempo de intervención (min)	10 estudios	1738	1836	-7,67	(-19,79-4,75)
	Tiempo de localización (min)	3 estudios	277	686	-0,46	(-1,16-0,25)
Ahmed <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Tiempo de intervención (min)	2 estudios	203	199	-1,32*	(-2,32-(-0,32))

MA: metaanálisis, MD: *mean difference*, IC: intervalo de confianza, RSL: *radioactive seed localisation*, WGL: *wire guided localization*, \*: diferencia estadísticamente significativa

## Aspectos económicos

Los aspectos económicos se incluyen en una de las RS incluidas<sup>18</sup>, y se analizan únicamente comparando la técnica RSL frente a WGL en pacientes con tumores de mama resecables no palpables.

### Comparación RSL frente a WLG

Moreira *et al.*<sup>18</sup> destaca que a pesar de localizar e incluir 5 estudios de cohortes que contaban con información de aspectos económicos no fue posible la realización de un MA dada la heterogeneidad de los datos. De estos 5 estudios, 2 de ellos comparaban RSL frente a WGL, el resto comparaban WGL frente a otras técnicas de localización. La heterogeneidad se debía a los diferentes mecanismos de compra de las semillas por parte de cada uno de los países y a los diferentes aspectos que recogían cada uno de los estudios (coste de la estancia hospitalaria, coste de reacciones adversas, coste de reintervenciones adicionales, coste de la formación de los profesionales y la coordinación y programación de los recursos). A pesar de la heterogeneidad de variables de los 2 estudios incluidos en Moreira *et al.*<sup>18</sup> que comparan RSL frente a WGL, concluyen que la RSL supone un menor coste para sus centros frente a WGL.

### Comparación RSL frente a ROLL

Ninguna de las revisiones incluidas proporcionó resultados para esta comparación.

## Perspectiva de los pacientes

La perspectiva de los pacientes se incluye en una de las RS incluidas<sup>18</sup>, y se analiza únicamente comparando la técnica RSL frente a WGL en pacientes con tumores de mama resecables no palpables. Los resultados comunicados por los pacientes incluyeron malestar, estrés, ansiedad, comodidad y dolor.

### Comparación RSL frente a WGL

Tres estudios incluidos en Moreira *et al.*<sup>18</sup> evalúan esta perspectiva en términos de **satisfacción y comodidad** del paciente, pero lo hacen con distintas variables, mediante cuestionarios con escala Likert y la escala visual analógica (VAS, del inglés *visual analog scale*). En dos de los estudios los pacientes sometidos a RSL mostraron una mayor satisfacción y comodidad frente a aquellos en los que se usó WGL. El estudio restante reportó resultados similares para ambos grupos.

Uno de los estudios incluidos en la RS Moreira *et al.*<sup>18</sup> evaluó la **ansiedad**, mediante un cuestionario evaluado con una escala Likert, que producía la resección del tumor tras la intervención en aquellos pacientes sometidos a la técnica RSL frente a los sometidos a WGL, obteniendo resultados similares para ambos grupos.

El **dolor** tras la intervención fue analizado en 6 de los estudios incluidos en Moreira *et al.*<sup>18</sup>, su MA no fue posible debido a las diferentes metodologías mediante las que fue medido y reportado (cuestionarios evaluados mediante escala Likert o VAS). En uno de los estudios se obtuvo un valor del dolor estadísticamente significativo menor en aquellos pacientes sometidos a RSL frente a aquellos sometidos a WGL. En los 5 estudios restantes, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes.

### Comparación RSL frente a ROLL

Ninguna de las revisiones incluidas proporcionó resultados para esta comparación.

## Estudios en marcha

El proceso de recopilación de evidencia concluyó con la búsqueda de estudios clínicos en marcha cuyos resultados aún no hayan sido publicados en la base de datos *clinicaltrials.gov*. En esta base de datos se buscaron ensayos clínicos registrados con la intervención *radioactive seed localisation*, que se encontraran en las fases: sin reclutamiento, en reclutamiento, activo o completado, y sin especificar patología.

Con estos parámetros se obtuvieron un total de 16 estudios clínicos registrados: 10 estudios constan como completados, 5 en reclutamiento y 1 sin reclutamiento. Es destacable que, aunque la intervención buscada fue RSL solamente 5 de los ensayos clínicos (todos ellos en la fase de completados) obtenidos en esta búsqueda tenían como objeto principal el estudio de esta técnica. Además, aunque la búsqueda se limitó solamente por técnica y no por patología, todos los ensayos clínicos registrados tenían como patología en estudio el cáncer de mama.

En la Tabla 8 se detallan los principales estudios clínicos en marcha localizados en esta base de datos y destacados con el localizador en negrita aquellos cuyo objetivo principal es el estudio de la técnica RSL.

**Tabla 8. Resultados de estudios en marcha en la base de datos *clinicaltrials* registrados con la intervención *Radioactive seed localisation***

Identificador	Título del estudio	Estado del estudio	Patología	Intervención	Fecha de comienzo	Fecha de finalización prevista
NCT02759133	<i>Preoperative Localization of Intraclinical Breast Tumors: Isotopic Localization by iodine125 Seed Versus Standard Localization Using a Metal Wire</i>	COMPLETADO	Cáncer de mama	WGL frente a RSL	06/2016	08/2023
NCT03660137	<i>Magnetic Occult Lesion Localization and Imaging (MOLLI)</i>	COMPLETADO	Cáncer de mama	Localización con semillas MOLLI	28/05/2018	01/01/2020
NCT02635737	<i>Magnetic Seed Localisation of Breast Cancers</i>	COMPLETADO	Cáncer de mama	Sentimark	06/07/2016	03/05/2017
NCT02522468	<i>A Trial of RSL Versus WL for Malignant Breast Disease</i>	COMPLETADO	Cáncer de mama	Arpón de metal frente a semillas radioactivas	24/07/2015	23/02/2021
NCT03313908	<i>Radioguided Occult Lesion Localisation by Indocyanine Green</i>	COMPLETADO	Cáncer de mama	Localización radioguiada de tumores	17/10/2017	19/12/2018
NCT04674852	<i>Mayo Designed Soft Tissue Ultrasound-Detectable Marker</i>	COMPLETADO	Cáncer de mama	Marcador de ultrasonidos para el marcaje de nodos centinela	14/12/2020	ND
NCT00225927	<i>Trial Comparing Radioactive Seed Localization to Standard Procedure for Non-palpable Breast Cancers</i>	COMPLETADO	Cáncer de mama	Localización por semillas radioactivas	2004-06	2010-06
NCT02800317	<i>RISAS Procedure in Node Positive Breast Cancer Following NAC</i>	COMPLETADO	Cáncer de mama	Localización por semillas radioactivas de nodos centinelas	30/03/2017	03/12/2021
NCT05942105	<i>Different Localization Techniques for Non-palpable Breast Lesions Comparison: a Retrospective and Multicentric Clinical Study</i>	RECLUTAMIENTO	Cáncer de mama	WGL frente a ROLL y semillas magnéticas	31/05/2023	30/09/2028

**Tabla 8. Resultados de estudios en marcha en la base de datos *clinicaltrials* registrados con la intervención *Radioactive seed localisation* (continuación)**

Identificador	Título del estudio	Estado del estudio	Patología	Intervención	Fecha de comienzo	Fecha de finalización prevista
NCT05427071	<i>Magnetic Marker Localization for Occult Breast Cancer and Target Axillary Dissection in Node-positive Breast Cancer Post-neoadjuvant Chemotherapy</i>	RECLUTAMIENTO	Cáncer de mama	Semillas magnéticas	15/10/2020	31/12/2028
NCT01901991	<i>Localization of Nonpalpable Breast Lesions</i>	COMPLETADO	Cáncer de mama	WGL frente a RSL	01/2014	02/2016
NCT06049446	<i>Combining CEM and Magnetic Seed Localization of Non-Palpable Breast Tumors</i>	SIN RECLUTAMIENTO	Cáncer de mama	Localización por marcaje magnético	05/09/2023	05/01/2024
NCT04893421	<i>Magnetic Occult Lesion Localization Instrument (MOLLI) Guidance System for Breast Lesion Localization</i>	RECLUTAMIENTO	Cáncer de mama	Localización con semillas MOLLI	16/05/2021	31/12/2023
NCT05942092	<i>ROLL Versus Magnetic Seed for Preoperative Localization of Non-palpable Breast Lesion: Comparison Between Techniques.</i>	RECLUTAMIENTO	Cáncer de mama	ROLL frente a semillas magnéticas	26/04/2023	30/09/2028
NCT03988777	<i>Magnetic Seed Localisation for Nonpalpable Breast Lesions</i>	COMPLETADO	Cáncer de mama	Localización con semillas magnéticas	10/09/2018	23/05/2019
NCT05942118	<i>Comparison Between ROLL Versus Magnetic Seed for Preoperative Localization of Non-palpable Breast Lesion by Randomized Clinical Study.</i>	RECLUTAMIENTO	Cáncer de mama	ROLL frente a semillas magnéticas	31/05/2023	31/05/2028

RSL: *radioactive seed localisation*, ROLL: *radio-guided occult lesion localization*, WGL: *wire guided localization*





# Discusión

La **tecnología RSL** para la localización de tumores no palpables resecables de mama, pulmón y tiroides surge como una tecnología alternativa por sus ventajas frente a otras técnicas de localización para estos tipos de tumores.

La tecnología de referencia para la localización de tumores resecables no palpables es la **WGL**, pero presenta limitaciones como: la posibilidad de desplazamiento involuntario de la guía durante el traslado del paciente y la migración o fractura del arpón. Además, este proceso de localización supone retos a nivel organizativos porque el procedimiento debe realizarse justo antes de la intervención<sup>2</sup>. Por ello, surgen técnicas de guiado alternativas como **ROLL**, ecografía intraoperatoria y **RSL**.

La técnica en estudio, **RSL**, presenta ventajas sobre las otras técnicas al administrar una dosis menor de radiación que la **ROLL**, poder ser aplicada días antes de la intervención favoreciendo la organización del centro y al tratarse de múltiples semillas permite marcar el tumor tanto en su centro como en los bordes lo cual podría permitir la reducción de la presencia de márgenes de resección positivos en las pacientes tras la intervención<sup>1,11</sup>.

El objetivo de este estudio es **evaluar la efectividad, la eficiencia, la seguridad y los retos organizativos de la RSL frente a las otras técnicas en tumores resecables no palpables de mama, pulmón y tiroides**. Sin embargo, tras realizar dos búsquedas bibliográficas, y su correspondiente filtrado, (una centrada en RS y otra en ECA) solamente se incluyeron estudios para su aplicación en cáncer de mama. En una búsqueda secundaria se localizó un estudio clínico<sup>22</sup> de cohortes en el que 10 pacientes eran intervenidos de **tumores resecables no palpables en tiroides** localizados con **RSL**. Este estudio no se incluyó en esta RS por no cumplir los criterios de inclusión en cuanto a diseño, pero es destacable que los investigadores de este estudio concluyeron que solamente se registró una reacción adversa transitoria no grave (hipoparatiroidismo transitorio). La inserción de las semillas se realizó entre 1 y 7 días antes de la intervención y todas las intervenciones fueron exitosas en términos de resección total de la masa tumoral<sup>22</sup>.

Centrándonos en los estudios incluidos en esta RS, se incluyeron 5 estudios<sup>17-21</sup>, todos ellos RS con MA y para la indicación en **tumores de mama resecables no palpables**:

- En términos de **seguridad**: 3 de los estudios incluidos<sup>17,18,20</sup> no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la ratio de complicaciones durante<sup>17,18</sup> y tras la intervención<sup>20</sup> al comparar **RSL** frente a **WGL**.

- En términos de **efectividad**: se encontraron diferencias significativas a favor de la RSL frente a WGL en la presencia de márgenes de resección positivos (4 estudios<sup>18-21</sup>) y en la necesidad de reintervención (3 estudios<sup>19-21</sup>). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la WGL frente a RSL en el número de localizaciones exitosas (1 estudio<sup>20</sup>). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas RSL y ROLL en la necesidad de reintervención ni en la presencia de márgenes positivos (1 estudio<sup>18</sup>).
- En términos de **resultados organizativos**: 3 de los estudios incluidos<sup>17,18,21</sup> analizan el tiempo de intervención de RSL frente a WGL, uno de los estudios<sup>21</sup> recoge una diferencia significativa a favor de RSL, y los otros dos<sup>17,18</sup> no recogen diferencias significativas.
- En términos de **eficiencia**: solamente 1 de los estudios incluidos recoge información sobre aspectos económicos comparando RSL frente a WGL. Este estudio destaca la heterogeneidad de los datos que imposibilita un MA sobre aspectos económicos. A pesar de ello, los 2 estudios que incluyen la revisión incluida concluyen que la RSL supone un ahorro frente a WGL.

Es destacable de estos resultados que, si bien en la mayoría de los estudios incluidos no encontraron una diferencia significativa entre las tecnologías RSL y WGL en términos de seguridad y resultados organizativos, sí detectaron una diferencia significativa a favor de la RSL en términos de efectividad y eficiencia (siendo los resultados en eficiencia difícilmente valorables por la heterogeneidad de los datos).

Especialmente reseñable son los resultados estadísticamente significativos a favor de la RSL frente a WGL al evaluar la presencia de márgenes de resección positivos<sup>18-21</sup> y la necesidad de reintervención<sup>19-21</sup> de las pacientes. Es lógico que los resultados de ambas variables sigan la misma dirección porque las pacientes que no presentan márgenes positivos tras la intervención tienen una tasa de recidiva local del 0% al 9% frente al 36% de aquellas que los presentan<sup>2</sup>.

A pesar de la novedad que puede suponer para los clínicos y los centros hospitalarios la implantación de la tecnología RSL frente a la técnica de referencia WGL, RSL muestra ya unos resultados en términos de seguridad, efectividad, eficiencia y aspectos organizativos que pueden ser beneficiosos para los centros y los profesionales aumentando la efectividad de la técnica para los pacientes sin comprometer su seguridad. Si bien en cuanto a los retos organizativos debe ser tenida en cuenta la naturaleza radioactiva de

las semillas que implica la puesta a punto de un protocolo para su manejo, almacenamiento y desecho.

Además de WGL, la otra tecnología alternativa con la que se compara a RSL de manera directa en los estudios incluidos es ROLL. En uno de los estudios incluidos<sup>18</sup> se comparan ambas técnicas en términos de efectividad (necesidad de reintervención y presencia de márgenes de resección positivos) sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre ellas. A pesar de este resultado, es necesario en este punto destacar las ventajas de RSL frente a ROLL, como la mayor precisión de la localización del tumor especialmente en tumores multifocales y ganglios linfáticos, la menor dosis de radiación y la posibilidad de reutilización de las semillas tras su esterilización<sup>21</sup>.

Para finalizar, las autoras consideraron conveniente incluir la perspectiva de los pacientes sobre la técnica RSL frente a WGL ya que uno de los estudios incluidos<sup>18</sup> recogía esta información. Los pacientes intervenidos con ambas tecnologías mostraron malestar, estrés, ansiedad, incomodidad y dolor. Uno de los estudios recogidos en la RS incluida destaca una mayor satisfacción y comodidad de los pacientes en los que se usó RSL, en los estudios restantes la satisfacción, la comodidad y la ansiedad tras la intervención fue similar para ambos grupos. Estos resultados unidos a la mejora en la efectividad y al mantenimiento de la seguridad, hacen que para los pacientes el uso de la RSL pueda ser una alternativa al WGL.

Todos los resultados expuestos y discutidos deben de ser tomados con la cautela conveniente dada la baja calidad de algunos de los estudios incluidos tras ser evaluados con la herramienta AMSTAR-2. Este hecho refuerza la necesidad de nuevos estudios clínicos con una mayor calidad.

## Lagunas del conocimiento

La principal laguna de conocimiento detectada en esta revisión ha sido la ausencia de evidencia a nivel de RS y ECA para la tecnología RSL en las indicaciones de tumores de tiroides y de pulmón reseables no palpables. Esta ausencia de evidencia ha imposibilitado por parte de los autores evaluar esta tecnología para estas indicaciones.

Sí ha sido posible la evaluación de la tecnología RSL para tumores de mama reseables no palpables en términos de seguridad, efectividad y organización. Sin embargo, las únicas tecnologías alternativas para la que se han encontrado estudios comparativos directos han sido WGL y ROLL. Además, para la comparación con ROLL se ha incluido únicamente un estudio. No se han incluido estudios procedentes de RS que compararan la RSL con otras tecnologías alternativas como las semillas magnéticas, la

localización por radar o la ecografía intraoperatoria, lo cual puede deberse a su reciente desarrollo dado el alto número de estudios clínicos en marcha localizados para estas tecnologías.

La evaluación de la eficiencia y la perspectiva de los pacientes para la RSL han sido complejas debido a la escasez de evidencia y a la heterogeneidad de los datos.

Dadas estas lagunas, sería recomendable:

- Realizar ECA de la tecnología RSL frente a otras tecnologías de localización de tumores resecables no palpables para las indicaciones de tumores en tiroides o pulmón.
- Realizar ECA de la tecnología RSL frente a otras tecnologías de localización de tumores resecables no palpables, como ROLL, ecografía intraoperatoria, semillas magnéticas o localización por radas, ya que la mayoría de la evidencia incluida se centra en compararlo con WGL.
- Incluir en los estudios realizados aspectos económicos y la perspectiva del paciente respecto a la técnica recopilando estos datos de la manera más homogénea posible, dado que son las variables para las que existe una menor evidencia y la heterogeneidad de los datos encontrados dificulta su análisis e interpretación.

# Conclusiones

- La evidencia analizada muestra que la tecnología RSL es una alternativa a la tecnología de referencia WGL para la localización de tumores resecables no palpables de mama.
- No ha sido posible la evaluación de esta tecnología para tumores resecables no palpables en tiroides o pulmón por la ausencia de evidencia (RS o ECA) para estas indicaciones.
- Se han identificado estudios que evalúan la efectividad, seguridad, eficiencia, aspectos organizativos y perspectiva del paciente de la tecnología RSL para la localización de tumores resecables no palpables en mama.
- En la indicación tumores resecables no palpables en mama, la tecnología RSL frente a WGL no mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de **seguridad**, pero sí mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de su uso frente a WGL en términos de **efectividad** y **resultados organizativos**. RSL no mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de efectividad frente a ROLL.
- En las RS incluidas, las autoras no pudieron realizar un análisis estadístico de los **aspectos económicos** y la **perspectiva de los pacientes**, dada la heterogeneidad de los datos, para el uso de la tecnología RSL para la indicación tumores resecables no palpables en mama frente a la tecnología WGL. Si bien, los datos recopilados incluyen una disminución de los costes en los centros en los que se implanta RSL frente a WGL e igualdad en las variables de perspectiva de los pacientes en el uso de ambas tecnologías.
- Es necesaria más investigación que amplíe la evidencia disponible y su calidad metodológica. Concretamente, se necesitan ECA para las indicaciones de tumores resecables no palpables de tiroides y pulmón, además de estudios cuyo comparador sean otras tecnologías de localización alternativas, y estudios que incluyan aspectos económicos y la perspectiva del paciente.
- Para futuras líneas de desarrollo de RS e informes de evaluación se aconseja incluir **las semillas magnéticas, la localización por radar y la ecografía intraoperatoria** como otras tecnologías alternativas a RSL, WGL y ROLL para la localización de tumores resecables no palpables en mama. No se ha encontrado evidencia a nivel de RS para estas tecnologías alternativas y los ensayos clínicos finalizados son aún escasos,

si bien los ensayos clínicos en marcha apuntan a que esta escasez se debe a su reciente desarrollo y es esperable un aumento de la evidencia en los próximos años.

# Referencias

1. Janssen NN, Nijkamp J, Alderliesten T, Loo CE, Rutgers EJ, Sonke JJ, Vrancken Peeters MT. Radioactive seed localization in breast cancer treatment. *Br J Surg* [Internet]. 2016 [citado jun 2022];103(1):70-80. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9962>
2. Sharek D, Zuley ML, Zhang JY, Soran A, Ahrendt GM, Ganott MA. Radioactive seed localization versus wire localization for lumpectomies: a comparison of outcomes. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2015 [citado jun 2022];204(4):872-7. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12743>
3. Molins L, Mauri E, Sánchez M, Fibla JJ, Gimferrer JM, Arguis P, et al. Localización de nódulos pulmonares con arpón guiado por tomografía axial computarizada previa a la resección videotoracoscópica. Experiencia en 52 casos [Locating pulmonary nodules with a computed axial tomography-guided harpoon prior to videothoroscopic resection. Experience with 52 cases]. *Cir Esp* [Internet]. 2013 [citado jun 2022];91(3):184-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.07.004>
4. Gobardhan PD, Djamin RS, Romme PJ, de Wit PE, de Groot HG, Adriaansen T, et al. The use of iodine seed (I-125) as a marker for the localisation of lung nodules in minimal invasive pulmonary surgery. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2013 [citado jun 2022];39(9):945-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.06.020>
5. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* [Internet]. 2022 [citado jun 2022];12(1):31-46. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
6. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica* [Internet]. 2020 [citado jun 2022];112(1):25-41. doi: <https://doi.org/10.32074/1591-951X-1-20>
7. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2016 [citado jun 2022];25(3):447-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>
8. Laha D, Nilubol N, Boufraquech M. New Therapies for Advanced Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 [citado jun 2022];11:82. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00082>
9. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2023 [Internet]. Madrid: SEOM; 2023 [citado jun 2022]. URL: [https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)

10. Banys-Paluchowski M, Kühn T, Masannat Y, Rubio I, de Boniface J, Ditsch N, et al. Localization Techniques for Non-Palpable Breast Lesions: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the MELODY Study (EUBREAST-4/iBRA-NET, NCT 05559411). *Cancers* [Internet] 2023 [citado nov 2023]; 15(4):1173. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15041173>
11. Ahmed M, Douek M. ROLL versus RSL: toss of a coin? *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 [citado jun 2022];140(2):213-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2609-8>
12. Escudero De Fez MD, Prat Calero A, Agramunt Lerma M, Cardona Henao JD, Guastella Almeida TP, Landete Molina F. Útilidad de la ecografía intraoperatoria en la exéresis de las lesiones no palpables de la mama. Experiencia y revisión de conjunto. *Rev. chil. obstet. ginecol* [Internet]. 2019 [citado jun 2022];84(2): 166-77. doi: <https://doi.org/10.4067/S0717-75262019000200166>
13. Žatecký J, Kubala O, Jelinek P, Lerch M, Ihnát P, Peteja M, et al. Magnetic marker localisation in breast cancer surgery. *Arch Med Sci* [Internet] 2023; [citado nov 2023];19(1): 122-27. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.93673>
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* [Internet]. 2009 [citado jun 2022];6(7):e1000100. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
15. 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* [Internet]. 2017 [citado jun 2022];358:j4008. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
16. Minozzi S, Cinquini M, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Banzi R. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020 [citado jun 2022];126:37-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.06.015>
17. Athanasiou C, Mallidis E, Tuffaha H. Comparative effectiveness of different localization techniques for non-palpable breast cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2022 [citado jul 2022];48(1):53-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.10.001>



18. Moreira IC, Ventura SR, Ramos I, Fougo JL, Rodrigues PP. Preoperative localisation techniques in breast conservative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* [Internet]. 2020 [citado jul 2022];35:351-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.09.004>
19. Wang GL, Tsikouras P, Zuo HQ, Huang MQ, Peng L, Bothou A, et al. Radioactive seed localization and wire guided localization in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J BUON* [Internet]. 2019 [citado jul 2022];24(1):48-60. URL: <https://www.jbuon.com/archive/24-1-48.pdf>
20. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [citado jul 2022];2015(12):CD009206. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009206.pub2>
21. Ahmed M, Douek M. Radioactive seed localisation (RSL) in the treatment of non-palpable breast cancers: systematic review and meta-analysis. *Breast* [Internet]. 2013 [citado nov 2022];22(4):383-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.04.016>
22. Cambil T, Terrón JA, Marín C, Martín T. 125I radioactive seed localization (RSL) in surgery of cervical metastasis of thyroid cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)* [Internet]. 2020 [citado jul 2022];39(3):140-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2019.11.003>



# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de Búsqueda de RS y MA

### Medline

**Fecha de búsqueda:** 20 de febrero de 2023

- 1 exp Lung Neoplasms/
- 2 ((lung\* or pulmonary or bronch\*) adj3 (cancer\* or neoplasm\* or carcinoma\* or tumor\* or lymphoma\* or metast\* or malignan\* or blastoma\* or carcinogen\* or adenocarcinoma\* or angiosarcoma\* or chondrosarcoma\* or sarcoma\* or teratoma\* or microcytic\*)).ti,ab.
- 3 ((pancoast\* or superior sulcus or pulmonary sulcus) adj4 (tumor\* or syndrome\*)).tw.
- 4 ((lung\* or pulmonary or bronch\*) adj4 (oat or small or non-small) adj4 cell\*).tw.
- 5 (SCLC or NSCLC).tw.
- 6 exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/
- 7 (((Bronch\* or Lung or Pulmon\*) adj (“Non Small Cell?” or “Nonsmall Cell?”) adj (Cancer\* or Carcino\*)) or (“Non Small Cell?” or “Nonsmall Cell?”) adj (Bronchial or Lung or Pulmon\*) adj (Cancer\* or Carcino\*)) or NSCLC\*).ti,ab.
- 8 exp Breast Neoplasms/
- 9 ((breast\* or mamma\*) adj3 (cancer\* or tumor\* or carcinoma\* or neoplasm\* or carcinogen\* or malignan\* or metast\* or recur\* or relaps\*)).ti,ab.
- 10 exp Thyroid Neoplasms/
- 11 (thyroid adj3 (cancer\* or carcinom\* or microcarcinoma\* or tumor\* or neoplasm\* or metast\* or adenoma\* or adenocarcinom\* or node\* or nodul\* or nodal or lump\* or papillar\* or swollen or swell\* or anaplastic or sarcoma\* or cyst\* or malignan\*)).ti,ab.
- 12 DTC.ti,ab.
- 13 ((papillar\* or anaplastic) adj2 (cancer\* or carcinom\* or tumor\* or neoplasm\* or metast\* or adenoma\* or adenocarcinom\* or nodul\* or node\* or lump\*)).ti,ab.

- 14 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
- 15 Iodine Radioisotopes/
- 16 Iodine Isotopes/
- 17 ((iodine adj3 (radioisotop\* or isotope or seed)) or I-125 or iodine-125 or ((125I or I-125) adj3 radioisotope)).ti,ab.
- 18 ((radioactive adj3 seed) or “radioactive seed localization” or RSL or “radio guided seed localization”).tw.
- 19 (((radioactive or ‘radio guided’) adj3 “seed localization”) or “radioactive seed” or RSL).tw.
- 20 15 or 16 or 17 or 18 or 19
- 21 14 and 20
- 22 (letter or “case report\*” or “historical article\*” or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
- 23 21 not 22
- 24 Systematic review/ or Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\*.tw. or metaanaly\*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic\* adj (review\* or overview\*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psychlit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or “science citation index”.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or “reference list”.ab. or bibliography\*.ab. or hand-search\*.ab. or “relevant journals”.ab. or (manual adj1 search\*).ab. or “selection criteria”.ab. or “study selection”.ab. or “data extraction”.ab. or “data sources”.ab. or (search adj1 strateg\*).ab.
- 25 23 and 24
- 26 animals/ not (animals/ and humans/)
- 27 25 not 26

## EMBASE

**Fecha de búsqueda:** 20 de febrero de 2023

- #26 #25 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim
- #25 #23 AND #24
- #24 ‘systematic review’/exp OR ‘meta analysis’/exp OR ((meta NEXT/3 analy\*):ti,ab) OR metaanalys\*:ti,ab OR ((systematic NEXT/3 (review\* OR overview\*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR ‘science citation index’:ab

- OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph\*:ab OR 'hand-search\*':ab OR 'manual search\*':ab OR 'relevant journals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:pt)
- #23 #21 NOT #22
- #22 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter'
- #21 #14 AND #20
- #20 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
- #19 (((radioactive OR 'radio guided') NEAR/3 'seed localization'):ti,ab) OR 'radioactive seed':ti,ab OR rsl:ti,ab
- #18 ((radioactive NEAR/3 seed):ti,ab) OR 'radioactive seed localization':ti,ab OR rsl:ti,ab OR 'radio guided seed localization':ti,ab
- #17 ((iodine NEAR/3 (radioisotop\* OR isotope OR seed)):ti,ab) OR 'i 125':ti,ab OR 'iodine 125':ti,ab OR (((125i OR 'i 125') NEAR/3 radioisotope):ti,ab)
- #16 'iodine'/exp
- #15 'radioactive iodine'/exp
- #14 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #13 ((papillar\* OR anaplastic) NEAR/2 (cancer\* OR carcinom\* OR tumo?r\* OR neoplasm\* OR metast\* OR adenoma\* OR adenocarcinom\* OR nodul\* OR node\* OR lump\*)):ti,ab
- #12 dtc:ti,ab
- #11 (thyroid NEAR/3 (cancer\* OR carcinom\* OR microcarcinoma\* OR tumo?r\* OR neoplasm\* OR metast\* OR adenoma\* OR adenocarcinom\* OR node\* OR nodul\* OR nodal OR lump\* OR papillar\* OR swollen OR swell\* OR anaplastic OR sarcoma\* OR cyst\* OR malignan\*)):ti,ab
- #10 'thyroid tumor'/exp
- #9 ((breast\* OR mamma\*) NEAR/3 (cancer\* OR tumo?r? OR carcinoma\* OR neoplasm\* OR carcinogen\* OR malignan\* OR metasta\* OR recur\* OR relaps\*)):ti,ab
- #8 'breast tumor'/exp
- #7 (((bronch\* OR lung OR pulmon\*) NEAR/1 ('non small cell?' OR 'non-small cell?') NEAR/1 (cancer\* OR carcino\*)):ti,ab) OR (((('non small cell?' OR 'non-small cell?') NEAR/1 (bronchial OR lung OR pulmon\*) NEAR/1 (cancer\* OR carcino\*)):ti,ab)

- #6 'non small cell lung cancer'/de
- #5 sclc:ti,ab OR nsclc:ti,ab
- #4 ((lung\* OR pulmonary OR bronch\*) NEAR/4 (oat OR small OR 'non small') NEAR/4 cell\*):ti,ab
- #3 ((pancoast\* OR 'superior sulcus' OR 'pulmonary sulcus') NEAR/4 (tumo?r\* OR syndrome\*)):ti,ab
- #2 ((lung\* OR pulmonary OR bronch\*) NEAR/3 (cancer\* OR neoplasm\* OR carcinoma\* OR tumo?r\* OR lymphoma\* OR metast\* OR malignan\* OR blastoma\* OR carcinogen\* OR adenocarcinoma\* OR angiosarcoma\* OR chondrosarcoma\* OR sarcoma\* OR teratoma\* OR microcytic\*)):ti,ab
- #1 'lung tumor'/exp

## Cochrane library

**Fecha de búsqueda:** 20 de febrero de 2023

- #1 [mh "Lung Neoplasms"]
- #2 (((lung\* or pulmonary or bronch\*) NEAR/3 (cancer\* or neoplasm\* or carcinoma\* or tumo?r\* or lymphoma\* or metast\* or malignan\* or blastoma\* or carcinogen\* or adenocarcinoma\* or angiosarcoma\* or chondrosarcoma\* or sarcoma\* or teratoma\* or microcytic\*)):ti,ab
- #3 ((pancoast\* or superior sulcus or "pulmonary sulcus") NEAR/4 (tumo?r\* or syndrome\*)):ti,ab
- #4 (((lung\* or pulmonary or bronch\*) NEAR/4 (oat or small or non-small) NEAR/4 cell\*):ti,ab
- #5 (SCLC or NSCLC):ti,ab
- #6 [mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
- #7 (((Bronch\* or Lung or Pulmon\*) NEAR/3 ("Non Small Cell?" or "Nonsmall Cell?") NEAR/3 (Cancer\* or Carcino\*)) or (("Non Small Cell?" or "Nonsmall Cell?") NEAR/3 (Bronchial or Lung or Pulmon\*) NEAR/3 (Cancer\* or Carcino\*)):ti,ab
- #8 [mh "Breast Neoplasms"]
- #9 ((breast\* or mamma\*) NEAR/3 (cancer\* or tumo?r? or carcinoma\* or neoplasm\* or carcinogen\* or malignan\* or metasta\* or recur\* or relaps\*)):ti,ab
- #10 [mh "Thyroid Neoplasms"]
- #11 (thyroid NEAR/3 (cancer\* or carcinom\* or microcarcinoma\* or tumo?r\* or neoplasm\* or metast\* or adenoma\* or adenocarcinom\* or

- node\* or nodul\* or nodal or lump\* or papillar\* or swollen or swell\* or anaplastic or sarcoma\* or cyst\* or malignan\*)):ti,ab
- #12 DTC:ti,ab
- #13 ((papillar\* or anaplastic) NEAR/2 (cancer\* or carcinom\* or tumor\* or neoplasm\* or metast\* or adenoma\* or adenocarcinom\* or nodul\* or node\* or lump\*)):ti,ab
- #14 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
- #15 [mh "Iodine Radioisotopes"]
- #16 [mh "Iodine Isotopes"]
- #17 ((iodine NEAR/3 (radioisotop\* or isotope or seed)) or I-125 or iodine-125 or ((125I or I-125) NEAR/3 radioisotope)):ti,ab
- #18 ((radioactive NEAR/3 seed) or "radioactive seed localization" or RSL or "radio guided seed localization"):ti,ab
- #19 (((radioactive or 'radio guided') NEAR/3 "seed localization") or "radioactive seed" or RSL):ti,ab
- #20 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
- #21 #14 AND #20 in Cochrane Reviews

## Anexo 2. Estrategia de Búsqueda de ECA

### Medline

**Fecha de búsqueda:** 17 de marzo de 2023

- 1 exp Lung Neoplasms/
- 2 ((lung\* or pulmonary or bronch\*) adj3 (cancer\* or neoplasm\* or carcinoma\* or tumor\* or lymphoma\* or metast\* or malignan\* or blastoma\* or carcinogen\* or adenocarcinoma\* or angiosarcoma\* or chondrosarcoma\* or sarcoma\* or teratoma\* or microcytic\*)).ti,ab.
- 3 ((pancoast\* or superior sulcus or pulmonary sulcus) adj4 (tumor\* or syndrome\*)).tw.
- 4 ((lung\* or pulmonary or bronch\*) adj4 (oat or small or non-small) adj4 cell\*).tw.
- 5 (SCLC or NSCLC).tw.
- 6 exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/
- 7 (((Bronch\* or Lung or Pulmon\*) adj (“Non Small Cell?” or “Nonsmall Cell?”) adj (Cancer\* or Carcino\*)) or (“Non Small Cell?” or “Nonsmall Cell?”) adj (Bronchial or Lung or Pulmon\*) adj (Cancer\* or Carcino\*)) or NSCLC\*).ti,ab.
- 8 exp Thyroid Neoplasms/
- 9 (thyroid adj3 (cancer\* or carcinom\* or microcarcinoma\* or tumor\* or neoplasm\* or metast\* or adenoma\* or adenocarcinom\* or node\* or nodul\* or nodal or lump\* or papillar\* or swollen or swell\* or anaplastic or sarcoma\* or cyst\* or malignan\*)).ti,ab.
- 10 DTC.ti,ab.
- 11 ((papillar\* or anaplastic) adj2 (cancer\* or carcinom\* or tumor\* or neoplasm\* or metast\* or adenoma\* or adenocarcinom\* or nodul\* or node\* or lump\*)).ti,ab.
- 12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
- 13 \*Radiopharmaceuticals/
- 14 Iodine Radioisotopes/
- 15 Iodine Isotopes/
- 16 ((iodine adj3 (radioisotop\* or isotope or seed)) or I-125 or iodine-125 or ((125I or I-125) adj3 radioisotope)).ti,ab.
- 17 ((radioactive adj3 seed) or “radioactive seed localization” or RSL or “radio guided seed localization”).tw.



- 18 (((radioactive or 'radio guided') adj3 "seed localization") or "radioactive seed" or RSL).tw.
- 19 14 or 15 or 16 or 17 or 18
- 20 12 and 19
- 21 (letter or "case report\*" or "historical article\*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
- 22 20 not 21
- 23 Randomized Controlled Trials as Topic/
- 24 Randomized controlled trial/
- 25 Random Allocation/
- 26 Double Blind Method/
- 27 Single Blind Method/
- 28 Clinical trial/
- 29 Clinical trial, phase i.pt.
- 30 Clinical trial, phase ii.pt.
- 31 Clinical trial, phase iii.pt.
- 32 Clinical trial, phase iv.pt.
- 33 Controlled clinical trial.pt.
- 34 Randomized controlled trial.pt.
- 35 Multicenter study.pt.
- 36 Multicenter study.pt.
- 37 Clinical trial.pt.
- 38 (clinical adj trial\$.tw.
- 39 ((singl\$ or doubl\$ or rtreb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
- 40 placebos/
- 41 placebo\$.tw.
- 42 Randomly allocated.tw.
- 43 (allocated adj2 random\$.tw.
- 44 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43
- 45 22 and 44
- 46 animals/ not (animals/ and humans/)
- 47 45 not 46

# EMBASE

**Fecha de búsqueda:** 17 de marzo de 2023

- #25 #24 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim
- #24 #22 AND #23
- #23 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti
- #22 #20 NOT #21
- #21 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter'
- #20 #12 AND #19
- #19 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
- #18 (((radioactive OR 'radio guided') NEAR/3 'seed localization'):ti,ab) OR 'radioactive seed':ti,ab OR rsl:ti,ab
- #17 ((radioactive NEAR/3 seed):ti,ab) OR 'radioactive seed localization':ti,ab OR rsl:ti,ab OR 'radio guided seed localization':ti,ab
- #16 ((iodine NEAR/3 (radioisotop\* OR isotope OR seed)):ti,ab) OR 'i 125':ti,ab OR 'iodine 125':ti,ab OR (((125i OR 'i 125') NEAR/3 radioisotope):ti,ab)
- #15 'iodine'/exp
- #14 'radioactive iodine'/exp
- #13 'radiopharmaceutical agent'/mj
- #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
- #11 ((papillar\* OR anaplastic) NEAR/2 (cancer\* OR carcinom\* OR tumor\* OR neoplasm\* OR metast\* OR adenoma\* OR adenocarcinom\* OR nodul\* OR node\* OR lump\*)):ti,ab
- #10 dtc:ti,ab
- #9 (thyroid NEAR/3 (cancer\* OR carcinom\* OR microcarcinoma\* OR tumor\* OR neoplasm\* OR metast\* OR adenoma\* OR adenocarcinom\* OR node\* OR nodul\* OR nodal OR lump\* OR

- papillar\* OR swollen OR swell\* OR anaplastic OR sarcoma\* OR cyst\* OR malignan\*)):ti,ab
- #8 'thyroid tumor'/exp
- #7 (((bronch\* OR lung OR pulmon\*) NEAR/1 ('non small cell?' OR 'non-small cell?') NEAR/1 (cancer\* OR carcino\*)):ti,ab) OR (((('non small cell?' OR 'non-small cell?') NEAR/1 (bronchial OR lung OR pulmon\*) NEAR/1 (cancer\* OR carcino\*)):ti,ab)
- #6 'non small cell lung cancer'/de
- #5 sclc:ti,ab OR nsccl:ti,ab
- #4 ((lung\* OR pulmonary OR bronch\*) NEAR/4 (oat OR small OR 'non small') NEAR/4 cell\*)):ti,ab
- #3 ((pancoast\* OR 'superior sulcus' OR 'pulmonary sulcus') NEAR/4 (tumo?r\* OR syndrome\*)):ti,ab
- #2 (((lung\* OR pulmonary OR bronch\*) NEAR/3 (cancer\* OR neoplasm\* OR carcinoma\* OR tumo?r\* OR lymphoma\* OR metast\* OR malignan\* OR blastoma\* OR carcinogen\* OR adenocarcinoma\* OR angiosarcoma\* OR chondrosarcoma\* OR sarcoma\* OR teratoma\* OR microcytic\*)):ti,ab
- #1 'lung tumor'/exp

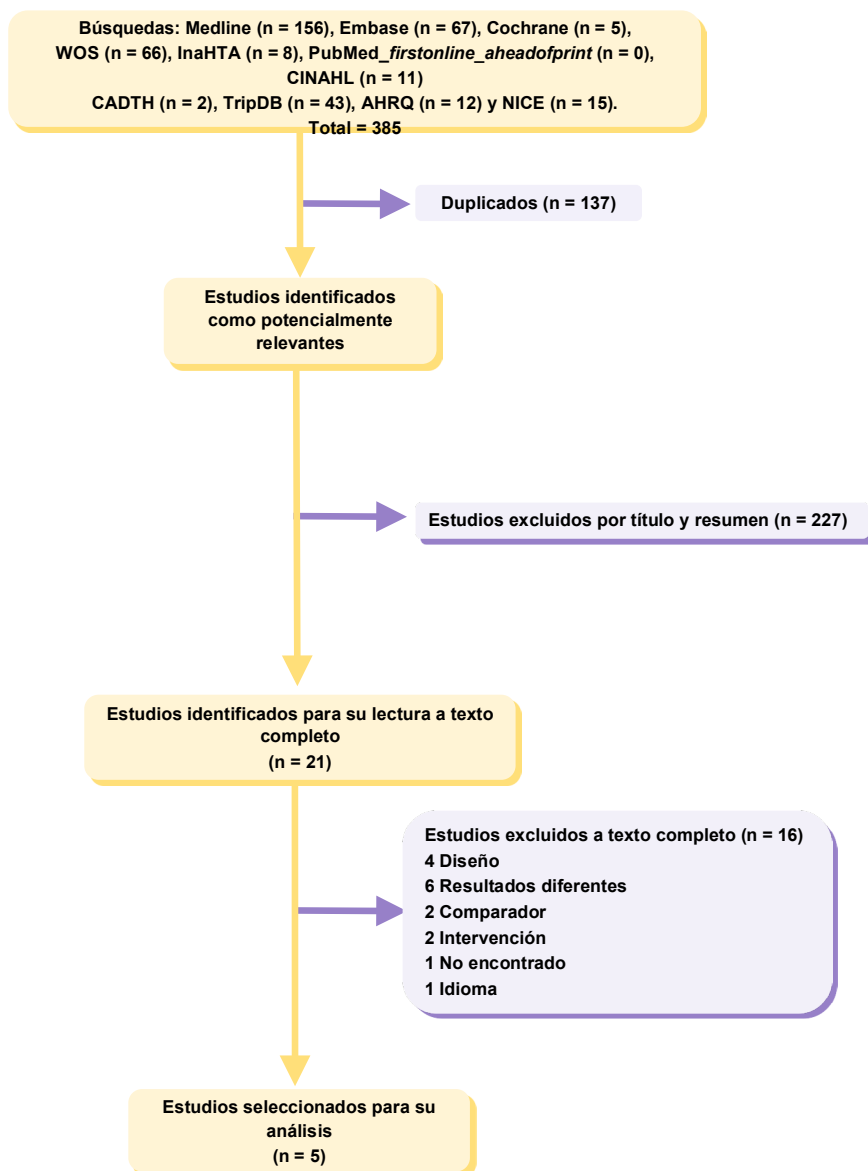
## Cochrane library

**Fecha de búsqueda:** 17 de marzo de 2023

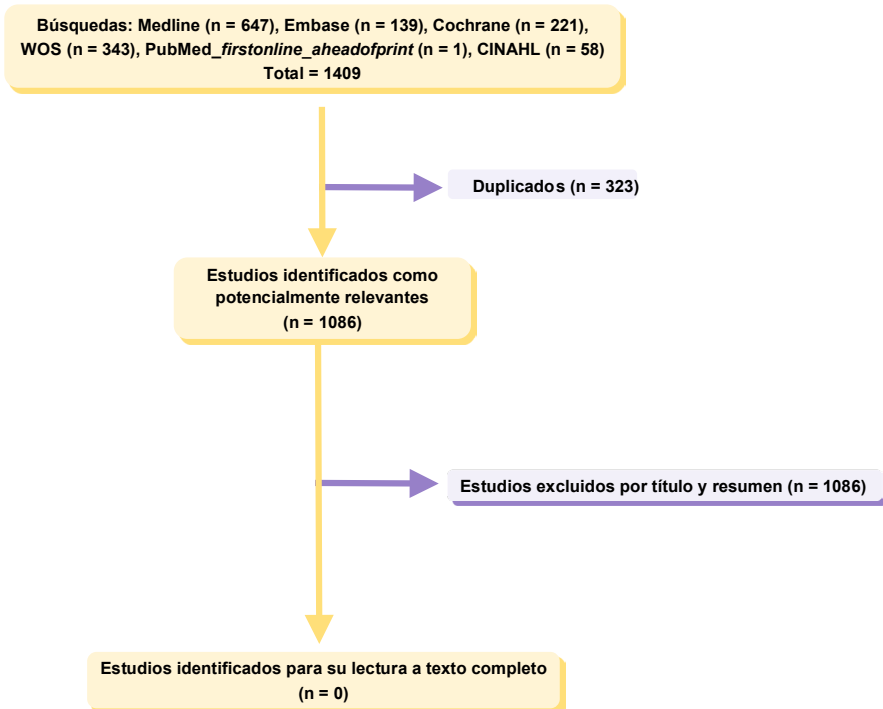
- #1 [mh "Lung Neoplasms"]
- #2 (((lung\* or pulmonary or bronch\*) NEAR/3 (cancer\* or neoplasm\* or carcinoma\* or tumo?r\* or lymphoma\* or metast\* or malignan\* or blastoma\* or carcinogen\* or adenocarcinoma\* or angiosarcoma\* or chondrosarcoma\* or sarcoma\* or teratoma\* or microcytic\*)):ti,ab
- #3 ((pancoast\* or superior sulcus or "pulmonary sulcus") NEAR/4 (tumo?r\* or syndrome\*)):ti,ab
- #4 (((lung\* or pulmonary or bronch\*) NEAR/4 (oat or small or non-small) NEAR/4 cell\*)):ti,ab
- #5 (SCLC or NSCLC):ti,ab
- #6 [mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
- #7 (((Bronch\* or Lung or Pulmon\*) NEAR/3 ("Non Small Cell?" or "Non-small Cell?") NEAR/3 (Cancer\* or Carcino\*)) or (((("Non Small Cell?" or "Non-small Cell?") NEAR/3 (Bronchial or Lung or Pulmon\*) NEAR/3 (Cancer\* or Carcino\*)):ti,ab

- #8 [mh “Thyroid Neoplasms”]
- #9 (thyroid NEAR/3 (cancer\* or carcinom\* or microcarcinoma\* or tumor\*r\* or neoplasm\* or metast\* or adenoma\* or adenocarcinom\* or node\* or nodul\* or nodal or lump\* or papillar\* or swollen or swell\* or anaplastic or sarcoma\* or cyst\* or malignan\*)):ti,ab
- #10 DTC:ti,ab
- #11 ((papillar\* or anaplastic) NEAR/2 (cancer\* or carcinom\* or tumor\*r\* or neoplasm\* or metast\* or adenoma\* or adenocarcinom\* or nodul\* or node\* or lump\*)):ti,ab
- #12 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
- #13 [mh ^Radiopharmaceuticals]
- #14 [mh “Iodine Radioisotopes”]
- #15 [mh “Iodine Isotopes”]
- #16 ((iodine NEAR/3 (radioisotop\* or isotope or seed)) or I-125 or iodine-125 or ((125I or I-125) NEAR/3 radioisotope)):ti,ab
- #17 ((radioactive NEAR/3 seed) or “radioactive seed localization” or RSL or “radio guided seed localization”):ti,ab
- #18 (((radioactive or ‘radio guided’) NEAR/3 “seed localization”) or “radioactive seed” or RSL):ti,ab
- #19 #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
- #20 #12 AND #19 in Trials

### Anexo 3. Diagrama de flujo filtrado de las revisiones sistemáticas



## Anexo 4. Diagrama de flujo filtrado de estudios clínicos aleatorizados (tumores en pulmón o tiroides)



## Anexo 5. Estudios excluidos a texto completo en la búsqueda de RS

### Estudios excluidos a texto completo

#### Estudios excluidos a texto completo por diseño

Ahmed M, Douek M. ROLL versus RSL: toss of a coin? *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 [citado jun 2022];140(2):213-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2609-8>

Ferreira H, Rostelato M. PD30 Radioactive Seed Localization And Radio-Guided Occult Lesion Localization For Non-Palpable Breast Cancer Surgery: A Meta-Analysis. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2022 [citado jul 2022];38(S1):S100-S101. doi: <https://doi.org/10.1017/S0266462322002902>

Follacchio GA, Monteleone F, Meggiorini ML, Nusiner MP, De Felice C, De Vincentis G, *et al.* Radio-localization of Non-Palpable Breast Lesions Under Ultrasonographic Guidance: Current Status and Future Perspectives. *Curr Radiopharm* [Internet]. 2017 [citado jul 2022];10(3):178-83. doi: <https://doi.org/10.2174/1874471010666170908122531>

Jeffries DO, Dossett LA, Jorns JM. Localization for Breast Surgery: The Next Generation. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2017 [citado jul 2022];141(10):1324-29. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0214-RA>

#### Estudios excluidos a texto completo por intervención

Hong J, Shi YB, Fu YF, Yang LL. Iodine-125 seeds insertion with trans-arterial chemical infusion for advanced lung cancer: a meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy* [Internet]. 2022 [citado jul 2022];14(4):403-10. doi: <https://doi.org/10.5114/jcb.2022.118117>

Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez-Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-zquierdo JI, *et al.* The problem of axillary staging in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Role of targeted axillary dissection and types of lymph node markers. *Cir Esp (Engl Ed)* [Internet]. 2020 [citado jul 2022];98(9):510-515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.03.012>

#### Estudios excluidos a texto completo por resultados incluidos

Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* [Internet]. 2019 [citado jul 2022];269(3):432-42. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003075>

Mastoraki A, Tsakali A, Mastoraki S, Danias N, Arkadopoulos N. Radioguided occult lesion localization techniques for nonpalpable breast cancer identification. *J Gynecol Surg* [Internet]. 2017 [citado jul 2022];33(3):92-6. doi: <https://doi.org/10.1089/gyn.2017.0003>

Xu XJ, Li JJ, Ji WB. An updated Meta-Analysis of radioactive seed localization versus wire-guided localization in the treatment of nonpalpable breast lesions. *Breast J* [Internet]. 2018 [citado jul 2022];24(4):673-75. doi: <https://doi.org/10.1111/tbj.13023>

Gray RJ, Pockaj BA, Garvey E, Blair S. Intraoperative Margin Management in Breast-Conserving Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018 [citado jul 2022];25(1):18-27. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5756-4>

Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, Goldsmith CH, Kahnamoui K. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011 [citado jul 2022];37(5):388-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.01.018>

Jha CK, Johri G, Singh PK, Yadav SK, Sinha U. Does Tumor Marking Before Neoadjuvant Chemotherapy Helps Achieve Better Outcomes in Patients Undergoing Breast Conservative Surgery? A Systematic Review. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2021 [citado jul 2022];12(3):624-31. doi: <https://doi.org/10.1007/s13193-021-01393-7>

#### Estudios excluidos a texto completo por comparador

Pouw B, de Wit-van der Veen LJ, Stokkel MP, Loo CE, Vrancken Peeters MJ, Valdés Olmos RA. Heading toward radioactive seed localization in non-palpable breast cancer surgery? A meta-analysis. J Surg Oncol [Internet]. 2015 [citado jul 2022];111(2):185-91. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.23785>

Barentsz MW, van den Bosch MA, Veldhuis WB, van Diest PJ, Pijnappel RM, Witkamp AJ, Verkooijen HM. Radioactive seed localization for non-palpable breast cancer. Br J Surg [Internet]. 2013 [citado jul 2022];100(5):582-8. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9068>

#### Estudios excluidos a texto completo por idioma

Lessard J. Use of radioactive seeds for the preoperative localization of non-palpable breast tumours [Internet]. Canada: Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS); 2016 [citado jul 2022]. URL: [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS\\_Billets\\_radioactives.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Billets_radioactives.pdf)

#### Estudios no localizados

Hayes. Radioactive seed localization (RSL) of nonpalpable breast lesions for surgical excision [Internet]. Lansdale: HAYES; 2012 [citado jul 2022]. URL: <http://www.hayesinc.com/hayes/crd/?crd=14230>



## Anexo 6. Estudios clínicos de las RS incluidas en este informe

Estudio clínico	Características	Revisiones sistemáticas que incluyen el estudio clínico				
		Athanasiou, 2021	Moreira, 2020	Wang, 2019	Chan, 2015	Ahmed, 2013
Angarita <i>et al.</i> , 2019	Retrospectivo RSL frente WGL					
Miligan <i>et al.</i> , 2018	Prospectivo RSL frente WGL					
Stelle <i>et al.</i> , 2018	Retrospectivo RSL frente WGL					
Aljohani <i>et al.</i> , 2018	Retrospectivo RSL frente WGL					
Parvez <i>et al.</i> , 2018	Retrospectivo RSL frente WGL					
Langhans <i>et al.</i> , 2017	ECA RSL frente WGL					
Bloomquist <i>et al.</i> , 2017	ECA RSL frente WGL					
Ong <i>et al.</i> , 2017	ECA RSL frente WGL					
Zhang <i>et al.</i> , 2017	Retrospectivo RSL frente WGL					
Pieri <i>et al.</i> , 2017	Retrospectivo RSL frente WGL					
Romanoff <i>et al.</i> , 2017	Retrospectivo RSL frente WGL					
Tran <i>et al.</i> , 2017	Retrospectivo RSL frente WGL					
Theunissen <i>et al.</i> , 2017	Retrospectivo RSL frente ROLL frente WGL					
Fung <i>et al.</i> , 2016	ECA RSL frente WGL					
Hout <i>et al.</i> , 2016	Prospectivo RSL frente WGL					
Dryden <i>et al.</i> , 2016	Retrospectivo RSL frente WGL					
DaSilva <i>et al.</i> , 2016	Retrospectivo RSL frente WGL					
Rarick <i>et al.</i> , 2016	Retrospectivo RSL frente WGL					

Estudio clínico	Características	Revisiones sistemáticas que incluyen el estudio clínico				
		Athanasίου, 2021	Moreira, 2020	Wang, 2019	Chan, 2015	Ahmed, 2013
Sharek <i>et al.</i> , 2015	Retrospectivo RSL frente WGL					
Luiten <i>et al.</i> , 2015	Retrospectivo RSL frente WGL					
vanderNoordaa <i>et al.</i> , 2015	Retrospectivo RSL frente ROLL					
Parvez <i>et al.</i> , 2014	ECA RSL frente WGL					
Murphy <i>et al.</i> , 2013	Prospectivo RSL frente WGL					
Lovrics <i>et al.</i> , 2011	ECA RSL frente WGL					
Rao <i>et al.</i> , 2011	Retrospectivo RSL frente WGL					
Hughes <i>et al.</i> , 2008	Prospectivo RSL frente WGL					
Gray <i>et al.</i> , 2001	ECA RSL frente WGL					

ECA: ensayo clínico aleatorizado, RSL: *radioactive seed localization*, WGL: *wire guided localization*, ROLL: *radioguide occult lesion localization*

