

Identificación de tejido neoplásico en tumores sólidos o sus metástasis mediante el sistema iKnife o uso de la espectrometría de masas de ionización evaporativa rápida durante una electrocirugía

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
UETS-Madrid

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Dirección General
del Proceso Integrado de Salud
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Identificación de tejido neoplásico en tumores sólidos o sus metástasis mediante el sistema iKnife o uso de la espectrometría de masas de ionización evaporativa rápida durante una electrocirugía

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
UETS-Madrid

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Elena Martín Pérez; Francisco Rodríguez Salvanés, Alfonso Jurado López y Blanca Novella Arribas.

Identificación de tejido neoplásico en tumores sólidos o sus metástasis mediante el sistema iKnife o uso de la espectrometría de masas de ionización evaporativa rápida durante una electrocirugía □ Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid , 2018.

NIPO: 133-20-012-8

Palabras clave: neoplasia; iKnife; electrocirugía; espectrometría de masas



Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado

Autores: Elena Martín Pérez, Francisco Rodríguez Salvanés, Alfonso Jurado López y Blanca Novella Arribas

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid en el marco de la financiación Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2019

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. de Infraestructuras Sanitarias.

NIPO: 133-20-012-8

Cita sugerida: Martín Pérez E; Rodríguez Salvanés F; Jurado López A Novella Arribas B. Identificación de tejido neoplásico en tumores sólidos o sus metástasis mediante el sistema iKnife o uso de la espectrometría de masas de ionización evaporativa rápida durante una electrocirugía Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid; 2018.

Contacto: UETS-MADRID@salud.madrid.org

Identificación de tejido neoplásico en tumores sólidos o sus metástasis mediante el sistema iKnife o uso de la espectrometría de masas de ionización evaporativa rápida durante una electrocirugía

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES
UETS-Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Comunidad
de Madrid

Dirección General
del Proceso Integrado de Salud
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Conflicto de intereses

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

Contribución de los autores

Planificación y diseño de la investigación: Blanca Novella Arribas

Documentación: Olga Reñillo Pérez

Obtención de los datos: Blanca Novella y Francisco Rodríguez Salvanés

Análisis y presentación de resultados: Blanca Novella y Francisco Rodríguez Salvanés

Elaboración del manuscrito: Elena Martín Pérez, José Alfonso Jurado López y Blanca Novella Arribas

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por los autores

Índice

Datos generales	9
Nombre de la tecnología.....	9
Compañía comercial o elaboradora del producto.....	9
Breve descripción de la tecnología	9
Población diana y carga de la enfermedad	10
Área de especialización/abordaje.....	17
Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	19
Desarrollo y uso de la tecnología	21
Grado de desarrollo de la tecnología	21
Tipo y uso de la tecnología.....	21
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	21
Relación con tecnologías previas.....	21
Tecnología alternativa en uso actual.....	23
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	25
Riesgo y seguridad	29
Eficacia/efectividad.....	29
Evaluación económica.....	43
Impactos	43
Impacto en salud.....	43
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	43

Impacto económico de la tecnología	43
Impacto en la organización.....	43
Recomendaciones e investigaciones en curso	45
Investigación en curso.....	45
Puntos clave	47
Bibliografía.....	49
Anexos	51
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica.....	51
Anexo 2. Estrategia de búsqueda.....	53

Datos generales

Nombre de la tecnología

Sistema iKnife o espectrometría de masas de ionización evaporativa rápida (REIMS, del inglés Rapid Evaporative Ionisation Mass Spectrometry) durante una electrocirugía.

Compañía comercial elaboradora del producto

Zoltán Takáts, Ph.D., un químico investigador húngaro asociado con la Universidad de Semmelweis, en Budapest, inventó el iKnife y creó MediMass Ltd. El instrumento ha sido adquirido por la Massachusetts Waters Corporation para su desarrollo por MediMass Ltd., que lo identifica como tecnología sustantiva innovadora con la etiqueta “Intelligent late” y “REIMS”, según su comunicado de prensa del 23 de julio de 2014. (2) La transacción comercial incluyó toda la innovación de MediMass, incluidas patentes, software, bases de datos y recursos humanos relacionados con la tecnología.

Breve descripción de la tecnología

El sistema iKnife (Waters Corporation) está compuesto por un electrobisturí acoplado a un espectrómetro de masas de ionización evaporativa rápida (REIMS). El electrobisturí modificado es capaz de absorber los vapores desprendidos al cortar el tejido y enviarlos al REIMS para analizarlo en pocos segundos. Esto permite distinguir tejido sano de tejido neoplásico para lograr márgenes libres de tumor en una cirugía oncológica. El sistema de identificación del REIMS está basado en el análisis metabolómico (de metabolitos) de los perfiles lipídicos ya que la proporción de lípidos es diferente en los tejidos neoplásicos y en los tejidos sanos. Para lograr esta precisión, el sistema iKnife establece unos modelos predictivos al crear primero una base de datos con cientos de perfiles lipídicos de tejido sano y de tejido cancerígeno (mama, colon o cerebral); luego compara estos perfiles con los resultados histopatológicos (estándar de oro) y tras un análisis multivariable establece sus modelos predictivos para poder diferenciar tejido normal de oncológico en tiempo real. De esta forma, con los modelos predictivos en el software del sistema iKnife, este puede analizar los vapores durante la electrocirugía identificando en segundos si el perfil lipídico analizado pertenece

a tejido neoplásico o no, lo que permite al cirujano obtener márgenes libres de tumor durante una resección, o durante la extirpación de un pólipo en colon identificar ganglios linfáticos invadidos (1).

Población diana y carga de Enfermedad

Pacientes con diagnóstico de tumor sólido (cáncer de colon, de mama o tumor cerebral) con indicación quirúrgica curativa o paliativa.

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2012 (2). Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos probablemente aumente en un 70 % en las próximas décadas, alcanzando los 24 millones de casos aproximadamente en el año 2035.

Tabla 1. Estimación del número de nuevos casos en el mundo para los años 2012 y 2035.

Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		7.410.376	6.657.518	14.067.894
	< 65 años	3.537.216	3.846.166	7.383.382
	> = 65 años	3.873.160	2.811.352	6.684.512
2035		13.142.205	10.838.653	23.980.858
	< 65 años	5.043.994	5.246.930	10.290.924
	> = 65 años	8.098.211	5.591.723	13.689.934
	Cambio demográfico	5.371.829	4.181.135	9.552.964
	< 65 años	1.506.778	1.400.764	2.907.542
	> = 65 años	4.225.051	2.780.371	7.005.422

Fuente: GLOBOCAN 2012, Global Cancer Observatory, IARC 2018.

Los tumores más frecuentes a nivel mundial fueron los de pulmón, mama, colorrectal, próstata, estómago e hígado.

También en España, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad, con 215.535 casos estimados para el año 2012, 228.482 casos estimados para el año 2017 y una previsión de 315.413 casos para el año 2035. (3-6).

Tabla 2. Estimación del número de nuevos casos en España para los años 2012 y 2035 (excluidos tumores cutáneos no melanoma).

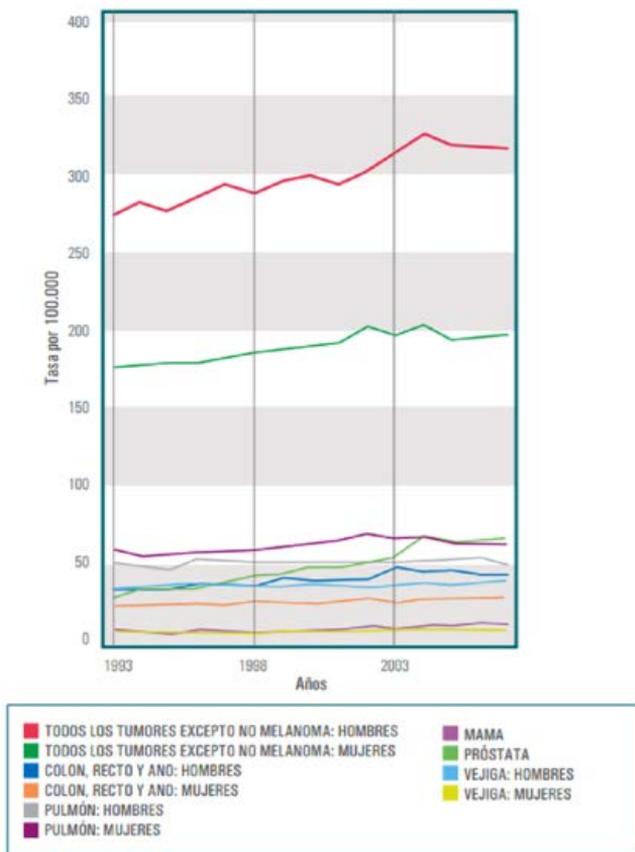
Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		128.550	86.984	215.534
	< 65 años	46.202	39.225	85.427
	> = 65 años	82.348	47.759	130.107
2035		198.157	117.256	315.413
	< 65 años	61.211	42.503	103.714
	> = 65 años	136.946	74.753	211.699
	Cambio demográfico	69.607	30.272	99.879
	< 65 años	15.009	3.278	18.287
	> = 65 años	54.598	26.994	81.592

Fuente: GLOBOCAN 2012. Global Cancer Observatory, IARC 2018.

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en el año 2017 fueron los de colorrectal, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago (8,9).

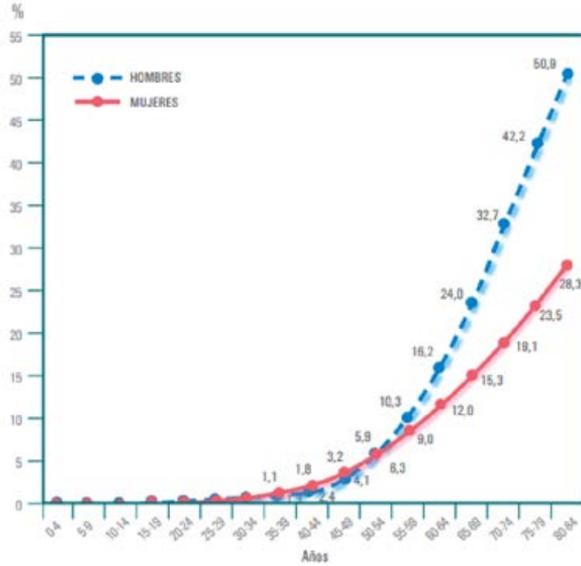
Sin embargo, es importante tener en cuenta que en los últimos 20 años, el número de tumores ha experimentado un crecimiento constante en España debido no sólo al aumento poblacional, sino también a las técnicas de detección precoz y al aumento de la esperanza de vida (ya que el envejecimiento es un factor de riesgo fundamental para el desarrollo de tumores debido a una acumulación en la exposición a los factores de riesgo y a una tendencia a presentar mecanismos de reparación celular ineficientes). A su vez, estos datos reflejan las modificaciones en los factores de riesgo controlables que pueden modificar el riesgo de aparición de tumores como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad, el sedentarismo etc. Por tanto, es posible que las cifras de tumores en el futuro sean distintas a las estimaciones basadas exclusivamente en datos poblacionales.

En la figura se muestra la evolución temporal de la incidencia por edad de los tumores (excluidos tumores cutáneos no melanoma) y tumores más frecuentes en España entre 1993 y 2007, fragmentada por sexo.



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 13.1.2018.

En la siguiente figura se refleja el aumento en el riesgo de desarrollar un tumor en función de la edad (se estima que uno de cada dos hombres y casi una de cada tres mujeres tendrá cáncer a lo largo de su vida). (9) (fuente: REDECAN, en Cancer incidence in Spain, 2015).



Además, el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel global, y fue responsable de 8,8 millones de muertes en el año 2015 (4). Atendiendo a predicciones poblacionales, se calcula que el número de muertes producidas por tumores aumentará a más de 14 millones en el año 2035.

Tabla 3. Estimación de la mortalidad por tumores en el mundo para el año 2012 y 2035 en la población general (excluidos tumores cutáneos no melanoma).

Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		4.653.385	3.548.190	8.201.575
	< 65 años	1.896.169	1.539.484	3.435.653
	> = 65 años	2.757.216	2.008.706	4.765.922
2035		8.498.822	6.135.322	14.634.144
	< 65 años	2.715.529	2.139.310	4.854.839
	> = 65 años	5.783.293	3.996.012	9.779.305
	Cambio demográfico	3.845.437	2.587.132	6.432.569
	< 65 años	819.360	599.826	1.419.186
	> = 65 años	3.026.077	1.987.306	5.013.383

Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos a nivel mundial en el año 2012 fueron el cáncer de pulmón, el cáncer de hígado, cáncer gástrico, el cáncer colorrectal y el de mama. (10).

El cáncer colorrectal presentaría tasas de 16,1 y de 9,3 /100.000 en varones y mujeres respectivamente, habiendo experimentado un descenso del 5,3% y del 6,7 % desde 2012.

La reducción del cáncer colorrectal en ambos sexos, así como en los tumores de próstata, mama y útero tenderían a reflejar las mejoras en el diagnóstico precoz y en los nuevos tratamientos (11).

En España el cáncer es también una causa fundamental de mortalidad, ya que de acuerdo con los datos del INE, en el año 2016, un 27,5 % de las muertes se debieron a tumores. Las predicciones poblacionales indican que la mortalidad asociada a tumores para el año 2035 ascenderá a 156.898.

Tabla 4. Estimación de la mortalidad de tumores en España para el año 2012 y 2035 (población general).

Año	Número estimado de nuevos cánceres (todas las edades)	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
2012		63.579	39.183	102.762
	< 65 años	16.679	9.995	26.674
	> = 65 años	46.900	29.188	76.088
2035		99.869	57.029	156.898
	< 65 años	22.697	11.609	34.306
	> = 65 años	77.172	45.420	122.592
	Cambio demográfico	36.290	17.846	54.136
	< 65 años	6.018	1.614	7.632
	> = 65 años	30.272	16.232	46.504

Mientras que los fallecimientos debidos tanto a las enfermedades del sistema circulatorio como las del sistema respiratorio descendieron un 3,6 % y un 11,4 %, respectivamente, los producidos por tumores aumentaron un 1,4 %. Esta tendencia se mantiene tanto en varones como en mujeres. Además, los tumores responsables del mayor número de muertes en varones, mujeres y en la población general no se han modificado de forma sustancial en los últimos años. Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2016 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (22.187 muertes) y el cáncer colorrectal (15.802 muertes), seguidos a una gran distancia del cáncer de páncreas (6.789 casos), el cáncer de mama (6.477 muertes), y de próstata (5.752 muertes).

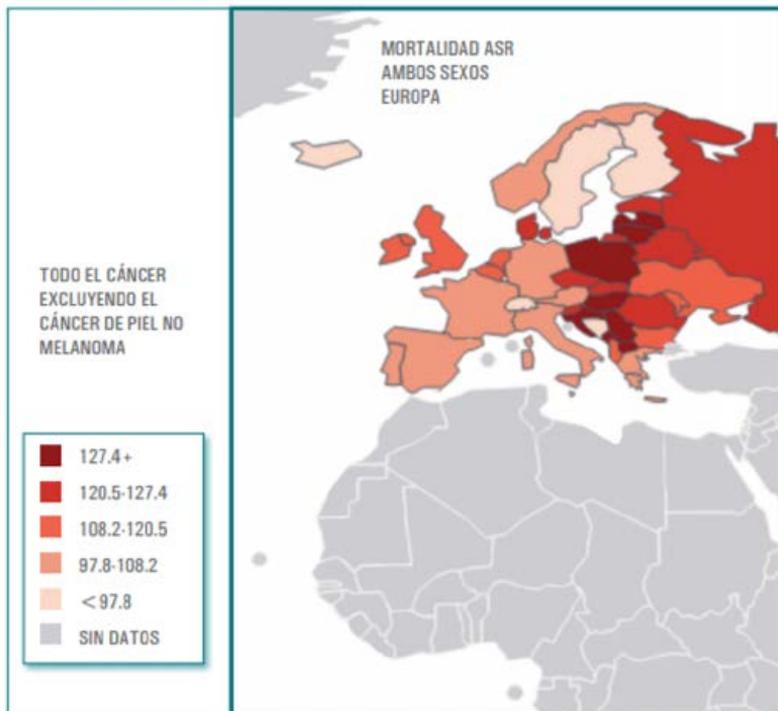
En cuanto a la información desglosada por sexo, los tumores fueron la causa más frecuente de muerte entre los varones en España en 2016 (responsables de 68.619 fallecimientos; frente a los 65.367 del año 2015, aumento del 4,75 %), por delante de las enfermedades cardiovasculares, que ocasionaron 55.307 fallecimientos; frente a 55.790 del año 2015 (-0,1%) y las enfermedades respiratorias (26.197 fallecimientos; frente a los 28.828 fallecimientos del año 2015; -10%).

Los tumores supusieron sin embargo la segunda causa de muerte en mujeres en España en 2016 (44.320 fallecimientos; para un aumento de un 6,1 % frente a los 41.632 fallecimientos de 2015), por detrás de las enfermedades cardiovasculares (responsables de 64.471 muertes; descenso del 4,6 % frente a los 67.457 fallecimientos del año 2015). La tercera causa de muerte

en mujeres en España son las enfermedades respiratorias (20.615 decesos; reducción del 10,9 % frente a los 22.857 casos de 2015).

Por grupos de edad, los tumores fueron la causa principal de muerte en los grupos de 1 a 14 años de edad (28,4%) y de 40 a 79 años de edad (44,5% del total). Entre los mayores de 79 años y entre las personas de entre 15 a 39 años, las enfermedades del sistema circulatorio y las causas externas fueron la principal causa de muerte respectivamente (INE). Por otra parte, según el Instituto Nacional de Epidemiología, entre los años 2003-2012 la tasa de mortalidad por tumores se redujo un 1,32% y un 0,56% al año en hombres y mujeres respectivamente, pese a que se experimentó un aumento global de la incidencia. Estas tendencias, reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos.

Recientemente, se publicaron los datos de supervivencia entre los años 2000-2007 de los registros españoles participantes en el proyecto EURO-CARE; y aunque necesariamente estos datos no pueden reflejar los avances de tratamiento acontecidos en los últimos 10 años, que serán evidentes en la próxima década, confirma el aumento de supervivencia de los últimos años. En la figura se aprecian las tasas de supervivencia relativa de cáncer (excepto tumores cutáneos no melanoma) ajustadas por edad de los países europeos.



Las predicciones poblacionales fueron realizadas por el proyecto GLOBOCAN a partir de la United Nations, World Population prospects, the 2012 revision.

Área de especialización/abordaje

Oncología, Cirugía

Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

No se ha encontrado ningún informe de Evaluación de Tecnologías acerca de este producto.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Tratamiento que está en fase III de investigación. En la actualidad no tiene autorización de comercialización en la Unión Europea para ninguna indicación. Su uso está limitado a la investigación.

Tipo y uso de la tecnología

Combinación de diagnóstico y tratamiento.

Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

El tratamiento está indicado para uso profesional en asistencia hospitalaria de tercer nivel.

Relación con tecnologías previas

El examen directo del tejido biológico por espectrometría de masas (EM) comenzó en la década de 1970, pero en ese momento no existía el siguiente avance en las condiciones técnicas. El método no proporcionó ninguna información útil sobre la composición química de las muestras analizadas. El primer avance vino con los métodos de ionización de desorción (espectrometría de masas de ionización secundaria - SIMS, ionización de desorción con láser asistida por matriz - MALDI). Usando estos métodos, después de la preparación apropiada de la muestra, se puede lograr un análisis químico biológico de imágenes de tejidos. (12) Desde finales de la década de 1990, se hizo evidente que los datos de espectrometría de masas en estudios de imagen mostraron un alto grado de especificidad tisular, así como que la histología tisular podía determinar la información espectral de masas y viceversa. (13).

En el caso de la proteína detectada y los componentes peptídicos asociados, la expresión específica de las proteínas del tejido se reconoce fácilmente. Los métodos inmunohistoquímicos precisos se basan en este fenómeno. La detección del espectrómetro de masas, principalmente de membranas celulares, específicamente de lípidos complejos de y tejidos similares produce resultados sorprendentes. Dado que la distribución de proteínas está

en buena concordancia con los patrones de distribución obtenidos por métodos inmunohistoquímicos, la distribución de los componentes lipídicos de la espectrometría de masas de ionización directa, conducen a la aparición de una nueva era en el estudio de muestras biológicas. La ionización por electronebulización por desorción (DESI) fue la primera técnica de EM que permitió realizar pruebas no invasivas de cualquier objeto (u organismo) sin preparación de la muestra, independientemente de su forma o propiedades mecánicas.

Durante 2009, se describió la espectrometría de masas de ionización por evaporación rápida (REIMS). Este es el método de segunda generación al que pertenece el iKnife estudiado en este informe. Principalmente, los componentes lipídicos de los tejidos proporcionan la información, pero diferentes moléculas de metabolitos y ciertas proteínas también permiten la detección. La ventaja más importante de la especificidad de los datos de espectrometría de masas es a nivel histológico ya que brinda la oportunidad de identificar tejido biológico en base a la composición química. La ventaja aportada por el método REIMS en relación a las técnicas de espectrometría de masas descritas anteriormente es que son específicas para el método particular desarrollado y no tienen que utilizar fuentes de iones, que son difíciles de usar en la práctica quirúrgica.

Este sistema permite asociarlo a una variedad de herramientas de corte de tejido, como un cuchillo de diatermia, un láser quirúrgico o un atomizador de tejido ultrasónico y formar un aerosol que tiene una composición característica del corte de tejido, que también contiene construcciones de células ionizadas.

El análisis del gas de combustión en el espectrómetro de masas se realiza instantáneamente, en unas pocas décimas de segundo, lo que da como resultado un espectro de masas de fosfolípidos específicos del tejido, lo que permite una respuesta del cirujano en menos de dos segundos. El análisis de los espectros recolectados se realiza mediante un software de evaluación especial, que ha sido desarrollado con este propósito. El software compara continuamente los datos entrantes durante la cirugía, valida los espectros de masas almacenados en una base de datos, asigna la clase apropiada y el resultado se muestra visualmente al cirujano. También puede proporcionar información al cirujano a través de una señal de audio. (14).

Tecnología alternativa en uso actual

La anatomía patológica postquirúrgica es el estándar de oro para identificar márgenes libres de neoplasia en tumorectomías primarias o metástasis de tumores sólidos (2). También se puede usar el análisis patológico de cortes congelados y la impronta citológica intraoperatoriamente. Existen además otras técnicas como la ecografía de alta frecuencia, la radiofrecuencia, la espectrometría de impedancia, la tomografía, la resonancia magnética o la cámara fluorescente cercana al infrarrojo.

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

El objetivo de la cirugía oncológica es la extirpación quirúrgica completa (R0) del tumor en combinación con tratamientos adicionales, como la quimioterapia y la radioterapia. Por lo general, para conseguir la resección completa del tumor, hay que valorar su extensión en función de criterios macroscópicos, los resultados de las técnicas de imagen preoperatorias y el conocimiento del comportamiento maligno e invasividad de cada tipo de tumor.

Las decisiones con respecto a la cantidad de tejido que se extirpa es un aspecto fundamental en la cirugía radical del tumor maligno ya que en general la decisión entre conservar suficiente tejido sano y eliminar todas las células malignas se debe tomar de manera intraoperatoria.

Cuanto más exactamente se pueda localizar la extensión del tumor, mejor puede el cirujano determinar los márgenes de resección, puesto que en la mayoría de tumores, la afectación de estos márgenes supone un mayor riesgo de recurrencia local del tumor.

Actualmente, las técnicas de imagen como la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) o ultrasonido, proporcionan información sobre el tamaño del tumor y su extensión, y ayudan al cirujano a localizar el tumor preoperatoriamente. El diagnóstico intraoperatorio se realiza normalmente por patólogos que utilizan la microscopía óptica para el análisis de secciones congeladas en busca de cambios morfológicos asociados con el cáncer y esto ha sido considerado el método estándar para determinar los márgenes tumorales.

No obstante, las imágenes histológicas tienen algunos inconvenientes importantes: en primer lugar, requieren mucho tiempo en llevarse a cabo, lo que prolonga el tiempo operatorio, además, la transferencia de una biopsia a temperatura ambiente al patólogo puede producir artefactos que originan inexactitud por limitaciones técnicas o interpretaciones subjetivas, lo que limita la interpretación correcta de la muestra. Por último, el tiempo total desde la resección hasta el diagnóstico microscópico es de 20 a 30 minutos, que puede prolongarse más si se solicita un segundo o tercer análisis.

Por ello se ha intentado fomentar otros métodos de diagnóstico adicionales y alternativos que analizan el tejido tumoral de una manera más rápida y precisa que la histología. Con los métodos de espectrometría de masas diseñados para el estudio intraoperatorio del margen tumoral, factores como

la alteración mecánica durante la preparación de la muestra y los artefactos microscópicamente visibles no afectarán el resultado, ya que el análisis se basa en características bioquímicas objetivas como la composición de lípidos o proteínas y no solo en la morfología.

La espectrometría de masas de ionización por evaporación rápida (REIMS, por sus siglas en inglés) es una técnica novedosa que permite cortes de electrocirugía con caracterización casi en tiempo real del tejido humano mediante análisis in vivo a través del análisis de los vapores liberados durante el proceso de tejido y aerosoles.

La tecnología REIMS y el procedimiento electroquirúrgico agregan el diagnóstico de tejidos al principio de funcionamiento del cuchillo inteligente iKnife.

Este sistema iKnife ofrece, por tanto, resultados en tiempo real (en segundos), a diferencia de la anatomía patológica que informa días o semanas después de la cirugía. También es más rápido que el análisis de la impronta citológica o los cortes congelados; esta última tarda aproximadamente unos 30 minutos, incrementando el tiempo y los costes operatorios.

Además, el sistema iKnife es menos subjetivo o sujeto a error del observador o a la toma de la muestra, ya que el análisis es automatizado y no depende del criterio del anatomopatólogo o de la calidad de la muestra. Así podría evitar un número mayor de reintervenciones y/o recidivas locales con la consecuente disminución de costes y mejora de la calidad de vida.

Secundariamente, el sistema iKnife puede también identificar la tipología de la neoplasia o factores de pobre pronóstico tisular.

Requerimientos para el uso de esta tecnología

Los requerimientos, respecto al aprendizaje e infraestructura para el uso de esta tecnología no difieren de los empleados hasta ahora con otros bisturís utilizados, y permite facilitar el proceso, pues ahorra los desplazamientos entre el quirófano y la sala de patología en las cirugías con biopsia intraoperatoria,

Resultado de la búsqueda

Una búsqueda realizada a fecha de Diciembre de 2018 con los términos REIMS or KNIFE y sin restricciones en Pubmed arrojó 7 resultados de los que tras leer título y abstract se seleccionaron 3 artículos.

La misma búsqueda en EMBASE localizó 21 artículos de los

que tras eliminar duplicados y seleccionar su pertinencia por título y abstract, solo se extrajo un artículo más y una comunicación a congreso.

La búsqueda en Web of Science reportó 5 artículos que ya estaban en la búsqueda de PubMed y EMBASE. La búsqueda en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library sólo aportó un resultado que ya estaba entre los 7 aportados por Pubmed.

Se realizó también búsqueda de información en google académico, para cualquier idioma, con los mismos términos de búsqueda y sin ninguna restricción, que arrojó 2730 referencias. Tras restringir por la palabra cáncer se limitó a 570, manteniendo entre las 4 primeras, 3 de las seleccionadas desde Pubmed.

Cuando unimos REIMS y iKnife en REIMS-iKnife y Cáncer, Google-Académico mostró solo 14 resultados. De ellos 5 ya habían aparecido en MEDLINE y 1 en EMBASE. Tras la lectura de título y abstract solo se seleccionaron los 4 artículos que ya se habían decidido incluir a texto completo y la referencia de la comunicación a congreso que había aparecido en EMBASE.

Así que la búsqueda en estas 5 bases de datos nos permitió localizar 4 artículos y 1 comunicación a congresos útiles para esta revisión. (Anexo 2).

Riesgo y Seguridad

En la lectura de los artículos y comunicaciones a congresos encontradas en la búsqueda sistemática realizada no se ha encontrado ningún dato relativo a riesgo o seguridad. En principio no deberían ser distintos que los de otro cualquier bisturí, como son el riesgo de cortes e infecciones. Ya que el componente de espectrografía de masas no tiene, en principio riesgos asociados, ni para el paciente, ni para el profesional.

Eficacia/efectividad

Descripción y calidad de los artículos incluidos

Son 3 estudios y 2 comunicaciones al congreso. Cada uno de ellos está dirigido a la eficacia de la tecnología en distintos tipos de tumor, por lo que creemos que sería adecuada una descripción de cada uno de ellos por separado.

En Cáncer Ginecológico

Se muestran los estudios por año de publicación, comenzando por los estudios más a menos recientes y continuando por las comunicaciones a congresos con el mismo criterio.

1.Phelps et Al. 2018. British Journal of Cancer

“The surgical intelligent knife distinguishes normal, borderline and malignant gynaecological tissues using rapid evaporative ionisation mass spectrometry (REIMS)”.

OBJETIVO:

El objetivo de este estudio es presentar los resultados obtenidos de muestras de tejido congelado que muestren excelentes características histopatológicas para discriminar entre tipos de tejidos normales, benignos, tumores de ovario borderline (BOT) y cáncer ovárico epitelial primario (OC); comparan el diagnóstico del tipo de tejido entre el iKnife, el cirujano y el histopatólogo usando un análisis de acuerdos inter-evaluador.

También evaluaron la composición química de las distintas clases de tejidos para identificar especies de lípidos que tienen intensidad variable en un rango de tipos de tejidos ginecológicos.

PACIENTES e INTERVENCIÓN:

No intervienen sobre pacientes sino sobre muestras congeladas donadas por el banco de tejidos ICL entre Noviembre 2014 y Febrero 2015, y muestras frescas recogidas y procesadas entre marzo y noviembre de 2016. Con estas muestras se pretendía investigar si los tejidos ginecológicos produjeron firmas REIMS únicas que permitieran construir una base de datos histológicamente asignada, sobre la que crear modelos para reconocer los espectros de tejidos e informar la histología de cada uno.

Se recogieron un total de 335 muestras (congelado n = 171, fresco ex-vivo n = 119, fresco in-vivo n = 45) de 198 pacientes (congelado n = 157, Fresco ex-vivo n = 35, Fresco in-vivo n = 6), que produjo 3384 patrones de espectros de masas. Algunas muestras congeladas fueron posteriormente excluidas: 21 (12.3%) porque se detectaron fallos en el control de calidad u otras causas. Las 150 muestras restantes se clasificaron como “normales” (trompa de Falopio, ovario normal y peritoneo) (n = 44), “benigno” (n = 22), “BOT” (n = 21) o “OC” (n = 63). Algunos pacientes proporcionaron más de una muestra para el entrenamiento de la técnica.

Además, se recogieron dieciséis grandes muestras de omento y peritoneo (~ 50 mm de diámetro) para evaluar macroscópicamente el tumor metastásico o local y permitir la clasificación clínica del tejido.

Las muestras intraoperatorias fueron recolectadas durante la cirugía y fueron obtenidas por muestreo de tejido durante la resección del paciente.

Las muestras fueron cortadas (diatermizadas) varias veces y se realizaron puntos (quemaduras) para crear humo quirúrgico (aerosol). El número de puntos de muestreo de tejido únicos fue dependiente del tamaño de las muestras. El aerosol resultante fue analizado por un espectrómetro de masas a través del método REIMS. Las muestras frescas se procesaron de manera similar; sin embargo, estas se procesaron adicionalmente en modo de coagulación. Dieciséis de las muestras frescas ex-vivo con metástasis tumoral fueron extensivamente muestreadas con múltiples sitios de muestreo. Los depósitos de tumores metastásicos fueron muestreados directamente (control positivo), en el borde lateral, y luego a distancias crecientes desde el borde de la metástasis.

El tejido procesado se fijó con formalina, se incrustó en parafina (FFPE), fue teñido con hematoxilina y eosina (H&E) y escaneado en alta resolución utilizando el software NDP.view2 (Hamamatsu Photonics, Japón).

MEDIDAS DE RESULTADO

Las muestras de tejido FFPE fueron evaluadas por histopatólogos seniors que clasificaron el entorno histológico de los puntos de análisis. Se extrajeron datos que incluían el tipo de tejido, histología y contenido de células tumorales. Estos informes histopatológicos finales se utilizaron como “gold estándar”. Los diagnósticos no concluyentes, tipos de tumores no ováricos y los tumores ováricos no epiteliales fueron excluidos del análisis.

Los análisis espectrométricos se realizaron utilizando Waters Corporation software (Offline Model Builder (OMB) v1.1.29.0; no comercialmente disponible) y MatLab (v2014a) para todos los multivariados.

Se excluyeron las muestras de cáncer para la construcción de modelos si no estaba presente al menos un 50% de tumor viable.

A los efectos del modelo en todo el tejido congelado, la clase de tejido normal incluía ovario normal, trompa de Falopio normal y peritoneo normal. En muestras metastásicas, la clase normal incluyó omento y peritoneo normal. La validación de cada modelo PC-LDA fue realizada con la validación cruzada de dejar un paciente fuera (LOPOCV), eliminando en cada caso todos los espectros de un paciente y construyendo un modelo con espectros de todos los pacientes restantes.

Fue utilizado el modo de post-procesamiento para la caracterización de ciegos.

Los análisis univariados se realizaron con el Wilcoxon Rango de suma o pruebas de Kruskal-Wallis para identificar especies iónicas discriminadoras (valores de p reportados). La corrección de la tasa de descubrimiento falso (α 0.01) se realizó utilizando el método de Benjamini-Hochberg-Yekutieli (valores q reportados).

Los análisis del acuerdo de confiabilidad entre los evaluadores kappa (κ) de Cohen, fueron realizados entre tres evaluadores en función del tipo de tejido [(1) cirujano, (2) iKnife y (3) Histopatólogo] en tejido metastásico fresco ex-vivo utilizando RStudio (versión 3.2.2, <https://cran.r-project.org>).

El cirujano reportó su impresión del tipo de tejido en cada una de ellas al quemar el sitio durante el muestreo con el iKnife.

Tras la presentación de los informes histopatológicos, se realizó un análisis de acuerdo entre los tres investigadores. Se decidió por acuerdo los siguientes valores de κ : 0,00 no concuerdan, 0,01–0,20 pobres, 0,21–0,40 justo, 0,41–0,60 moderado, 0,61–0,80 bueno y $\geq 0,81$ muy bien.

RESULTADOS

La clasificación de Cáncer Epitelial de Ovario con validación cruzada frente a separada de los tejidos normales eran altos (97,4% de sensibilidad, 100% de especificidad). Los Borderline se distinguieron fácilmente de OC (sensibilidad del 90,5%, especificidad 89.7%). La validación con tejido fresco condujo a una excelente detección de OC (100% de precisión). El acuerdo histológico entre iKnife y el patólogo fue muy bueno ($\kappa = 0.84$, $P < 0.001$, $z = 3.3$).

RIESGO DE SESGOS

Este trabajo tiene como objetivo el desarrollo de la tecnología en estudio y no la determinación de su eficacia o efectividad, por esta razón las herramientas de evaluación de esa literatura -en especial el QUADAS-2- no son aplicables.

En él, se pone a punto en distintas muestras de tumores las combinaciones de gases que tras la elaboración de diferentes análisis estadísticos presentan mayor capacidad discriminativa para los distintos tejidos evaluados. Las muestras son obtenidas de pacientes o de un banco de tejidos con criterios poblacionales o clínicos no bien definidos. La independencia de la evaluación de las muestras por los patólogos está bien descrita. Por otro lado, la producción de las muestras de gases para evaluar no son ciegas, aunque por ser un procedimiento automático la posibilidad de sesgo es pequeña.

Se describen las tasas de falsos positivos y negativos y sus complementarios para las distintas situaciones posibles, para su valoración es imprescindible conocer las situaciones clínicas concretas para las que esta prueba sea de aplicación.

No se muestra análisis de sensibilidad ni especificidad in vivo frente al criterio del cirujano en el diagnóstico del margen libre de tumor.

2. St John Et Al. 2017 Breast Cancer Research

“Rapid evaporative ionisation mass spectrometry of electrosurgical vapours for the identification of breast pathology: towards an intelligent knife for breast cancer surgery”.

OBJETIVO:

En este estudio se pretende probar la hipótesis de que los tejidos mamaros malignos exhiben diferentes perfiles metabólicos en comparación con tejidos normales de los senos, y que estos cambios pueden ser explotados utilizando REIMS. También intentan demostrar que el método iKnife de análisis de vapores electroquirúrgicos es capaz de evaluar el margen intraoperatorio de forma correcta.

PACIENTES e INTERVENCIÓN:

Se incluyeron en un estudio observacional prospectivo de un solo centro a pacientes de más de 18 años de edad, sometidos a cirugía mamaria tanto por causas benignas como malignas que habían consentido en la utilización de tejido para la investigación.

Se incluyó información demográfica y clínico-patológica como edad, tipo de operación, tratamiento neoadyuvante, postoperatorio y datos histopatológicos que incluyen grado (1-3), tumor histológico subtipo [carcinoma ductal invasivo (IDC), invasivo carcinoma lobular (ILC), carcinoma mucinoso invasivo (IMC) o carcinoma ductal in situ (DCIS)], receptor de estrógeno (ER) y el estado del receptor de progesterona (PR) y estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Los tumores debían ser de un tamaño macroscópico ≥ 2 cm para permitir una investigación adecuada sin comprometer el diagnóstico clínico. Donde fue factible, se proporcionó tejido desde el centro del tumor y de zonas no necróticas. El tejido normal se obtuvo de pacientes sin neoplasia maligna o en un sitio alejado del espécimen tumoral. El carcinoma ductal in situ formador de masas, era adecuado para inclusión; sin embargo, los tumores que no forman masas fueron excluidos debido a que la provisión de tejido de riesgo podría comprometer el diagnóstico.

MEDIDAS DE RESULTADO

Se utilizó la técnica de REIMS a través del iKnife que aspiraba los vapores del corte quirúrgico y era enviado al espectrógrafo de masas que emitía a través de software adecuado, el diagnóstico del tipo de tejido que se estaba

cortando. Para ello el aerosol producido como resultado de la activación electroquirúrgica fue aspirado a través de la pieza de mano electroquirúrgica y transferida a través de un tubo de plástico hasta el espectrómetro de masas, utilizando una bomba de chorro de aire Venturi. El aerosol quirúrgico fue coaspirado con propan-2-ol (Sigma, MO, EE. UU.) (0,2 ml / minuto) en el sistema de vacío de la luz apagada cuadrupolo Xevo G2-XS espectrómetro de masas en investigación (Waters, Reino Unido). Las partículas de aerosol y gotas de disolvente fueron desagrupadas usando una superficie de disruptor de chorro calentado en el régimen de vacío grueso del instrumento. Los iones negativos entraron entonces en la óptica de iones de MS y fueron sometidos a análisis de masas.

El tejido restante era transferido a casetes de histología y se enviaba al laboratorio de anatomía patológica para ser fijado en formol, embebido en parafina, seccionado y teñido con hematoxilina y eosina (H&E). Posteriormente, los portaobjetos teñidos con H & E fueron examinados por histopatólogos experimentados que identificaron el tejido, rodeando el punto de muestreo y asignando un diagnóstico de tejido. (B1 = normal, B2 = benigno, B3 = benigno con potencial maligno incierto, B4 = sospechoso, B5a = in situ o B5b = tumor invasivo) según las Pautas del Royal Colegio de Patólogos el Reino Unido para diagnóstico no operatorio.

Únicamente se utilizaron las muestras con espectros adecuados y representativos del verdadero cambio patológico para construir la base de datos de MS de tipo de tejido utilizado por el sistema REIMS. Además se comparó un subconjunto de muestras de cáncer de alta densidad (90–100%) ($n = 17$) con tejido de mama normal seleccionado al azar ($n = 17$) para determinar las diferencias en las intensidades máximas entre el tejido canceroso y el tejido normal. Este análisis de normalización se realizó a través del análisis univariado y se realizó la prueba U de Mann-Whitney, con Benjamini y la corrección de tasa de descubrimiento falso Hochburg-Yekutieli para pruebas múltiples ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Este estudio descriptivo muestra el resultado del análisis realizado con 932 muestras normales y 226 muestras de tejido neoplásico de 113 pacientes, para un análisis ex-vivo con un espectrómetro de masas OMB-v29 (Waters Research Centre, Hungría).

La base de datos creada por los datos arrojados de las muestras ex-vivo, se comparó con los resultados con la anatomía patológica (gold standar) para establecer así un modelo predictivo multivariable que se validó con otras 260 muestras de tejidos extraídos para un análisis ex-vivo y que mostró

una Sensibilidad de 90,9% (IC95%*: 83,6% a 95,1%) y una Especificidad de 98,9% (IC95%*: 95,6% a 99,7%), con un cociente de probabilidad positivo* de 73,2 (IC95%*: 18,4 a 290,5) y un cociente de probabilidad negativo* de 0,09 (IC95%*: 0,53 a 0,17) para diferenciar cáncer de mama de tejido sano.

Finalmente, se realizó una validación intraoperatoria con análisis in vivo en 6 mastectomías. En esta fase se informaron resultados en unos 1,8 segundos de media, tras cada corte. Sin embargo, el estudio no aporta datos de utilidad diagnóstica de esta validación in-vivo.

RIESGO DE SESGOS

Este trabajo tiene como objetivo el desarrollo de la tecnología en estudio y no la determinación de su eficacia o efectividad, por esta razón las herramientas de evaluación de esa literatura -en especial el QUADAS-2- no son aplicables.

En él, se pone a punto en distintas muestras de tumores de mama las combinaciones de gases que tras la elaboración de diferentes análisis estadísticos presentan mayor capacidad discriminativa para los distintos tejidos evaluados. Las muestras son obtenidas de pacientes o de un banco de tejidos con criterios poblacionales o clínicos no bien definidos. La independencia de la evaluación de las muestras por los patólogos está bien descrita, en sentido contrario la producción de las muestras de gases para evaluar no son ciegas, aunque por ser un procedimiento automático la posibilidad de sesgo es pequeña.

Aunque se describen las tasas de falsos positivos y negativos y sus complementarios para las distintas situaciones posibles, para su valoración es imprescindible conocer las situaciones clínicas concreta para las que esta prueba sea de aplicación.

No se muestra análisis de sensibilidad ni especificidad in vivo frente al criterio del cirujano en el diagnóstico del margen libre de tumor.

En Cáncer de Colon

3.Alexander J, et al. Surg Endosc. 2017

“A novel methodology for in vivo endoscopic phenotyping of colorectal cancer based on real-time analysis of the mucosal lipidome: a prospective observational study of the iKnife”.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio era evaluar la viabilidad de la tecnología iKnife para proporcionar información de utilidad clínica, a través de un análisis ex-vivo de tejido de mucosa de colon, que permitiera la creación de una base de datos espectral para uso prospectivo. El objetivo secundario fue demostrar que la aplicación invivo de endoscopia con REIMS podría ser escalado y reproducido de manera confiable a través de un prototipo endoscópico que permitiera este procedimiento.

PACIENTES e INTERVENCIÓN:

Se reclutaron 28 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico electivo para el cáncer colorrectal, tanto a través de cirugía abierta o por endoscopia, entre enero y marzo del 2015 de forma prospectiva en dos hospitales de enseñanza de Londres. No se excluyeron los pacientes que tuvieron que ser sometidos a quimiorradioterapia neoadyuvante. Sí se excluyeron, sin embargo, los pacientes incapaces de dar su consentimiento o aquellos sometidos a cirugía de emergencia, al igual que los pacientes con tumores asociados con condiciones hereditarias tales como poliposis adenomatosa familiar, poliposis hereditaria no cáncer colorrectal o enfermedad inflamatoria intestinal.

Después de la resección, las muestras in vivo quirúrgicas fueron inmediatamente transportado fresco al departamento de histopatología por un miembro del equipo de investigación. Allí, las muestras eran revisadas en fresco por un histopatólogo entrenado que cortaba biopsias del tumor y tejidos adyacentes normales de mucosa a 10 cm de la lesión. Además se fijaron biopsias que se sometieron posteriormente a examen histológico por dos histopatólogos entrenados para validación y clasificación completa de acuerdo a las recomendaciones mínimas de conjunto de datos del Royal College de patólogos.

Las muestras intraoperatorias con iKnife se realizaron con diatermia monopolar en corte moda (Valleylab™) con aspiración del aerosol electroquirúrgico derivado a un espectrómetro de masas Q-ToF Xevo G2-S iKnife (Corporación Waters).

MEDIDAS DE RESULTADO

El objetivo principal del estudio fue el diagnóstico de cáncer colorrectal diferenciado de adenoma y mucosa adyacente normal. (NAM). Los objetivos secundarios fueron el diagnóstico de biomarcadores histológicos de pronóstico: estadio TNM, diferenciación tumoral, invasión linfovascular, invasión vascular extramural y brote tumoral y respuesta patológica completa (RCP) al tratamiento adyuvante.

Para el análisis in vivo se instaló el sistema REIMS en el sistema a través de un endoscópico modificado a medida desarrollado para permitir la transferencia óptima de la diatermia de aerosol desde la luz del colon. Durante los experimentos iniciales, los datos espectrales no se proporcionaron al endoscopista o al equipo clínico.

Se obtuvieron cuatro espectros de masas de alta calidad por cada muestra y los datos espectrales sin procesar de REIMS se convirtieron a formato imzML (MSConvert) y fueron importados a Matlab R2015a (Mathworks, Natick, MA) para procesar dentro de una base de datos que permitiera crear el conjunto de datos al que interrogaba el espectro de masas clínico. Los espectros compilados se normalizaron a su recuento total de iones para reducir el impacto de la variación en la señal no relacionada con el patrón espectral. Luego se sometieron por modelos discriminatorios a una reducción de la dimensionalidad a través del análisis de componentes principales.

Se utilizó un análisis discriminante lineal para maximizar la separación entre diferentes clases, y el resultado en espacio LDA fue utilizado para la clasificación de espectros de las muestras de tejido desconocidas utilizando los cálculos de la distancia de Mahalanobis.

Todos los datos espectrales de masas pertenecientes a cada uno de los sujetos se dejaron fuera del conjunto de muestra, y se calculó un nuevo modelo utilizando los datos restantes. Los datos retenidos eran proyectados en el nuevo modelo y clasificados como un nuevo tipo de tejido utilizando cálculos de distancias de Mahalanobis. Este proceso se repitió para cada individuo. A partir de esto, se calculó la sensibilidad y especificidad diagnóstica como curvas ROC para proporcionar una validación cruzada que describiera la utilidad clínica del modelo. Para el análisis multivariante se utilizó un ANOVA con $p < 0.05$ para la clasificación en cada grupo.

RESULTADOS

Veintiocho pacientes fueron reclutados para la fase ex-vivo del estudio (12 varones, 16 mujeres). Dos pacientes fueron excluidas en el análisis final: en un caso porque no fue posible adquirir una muestra de tejido para REIMS porque el tumor no era de suficiente tamaño y en el otro caso, no fue

posible obtener espectros adecuados de Instrumento REIMS, y la relación señal-ruido fue demasiado baja.

Dos pacientes tenían un adenoma, quince pacientes tenían adenocarcinoma, ocho un adenocarcinoma mucinoso, y uno un tumor estromal gastrointestinal.

En el estudio ex-vivo mostró que el REIMS pudo, de forma fiable, distinguir entre mucosa adyacente normal (NAM) y cáncer (AUC 0.96) y entre NAM y adenoma (AUC 0.99).

Tuvo una precisión general del 94,4% para la detección de cáncer versus adenoma y una sensibilidad al adenoma de 78.6% con especificidad del 97,3% (AUC 0,99) frente al cáncer.

Con el objetivo de evaluar la influencia de posibles factores de confusión del paciente se modelaron los datos espectrales contra la edad y el sexo, no fue posible construir un modelo fuertemente predictivo. Sin embargo, los varones y pacientes de más de 70 años mostraron un agrupamiento discreto, sugiriendo que puede haber cambios sutiles tanto dependiente de la edad como del sexo.

Cuando se analizaron en función de la localización anatómica los puntos de muestreo también proporcionaron un modelo débil; sin embargo, las muestras rectales se agruparon claramente de los restantes especímenes de colon.

Usando todo el conjunto de datos, fue posible proporcionar información sobre el subtipo histológico de tumores. REIMS pudo distinguir entre adenocarcinoma y adenocarcinoma mucinoso con un alto grado de precisión con un AUC de 0,96 y una sensibilidad y especificidad del 94,2 y 83,3%, respectivamente.

Respecto al estadiaje se construyeron modelos de estratificación química. La precisión general del modelo fue del 74.7%, con cánceres en etapa 0 y los cánceres en estadio IV. Hubo una considerable superposición entre las etapas II y III de las lesiones. Fue posible clasificar todas las muestras de tumores con afectación linfática con una precisión de 83.5%. Debido a la pequeña cantidad de lesiones N2 no pudieron calcularse la sensibilidad ni especificidad.

El modelo para el estado metastásico, tuvo una sensibilidad del 25% para discernir entre enfermedad metastásica y no.

En los estudios in vivo solo fue posible realizarlo en cinco pacientes sometidos a polipectomía como parte de la prueba de detección de cáncer intestinal en el programa de Reino Unido.

El análisis inicial se centró en la prueba de concepto; por lo tanto, el objetivo era la optimización de la calidad de los datos, determinado por la relación señal / ruido. Este estudio mostró que las especies de lípidos objetivo, identificadas por el análisis ex-vivo, son visibles dentro del rango

de carga seleccionado, y que se pueden capturar en tiempo casi real. Sin embargo, realmente no fue posible realizar un análisis multivariado válido de su fuerza diagnóstica.

RIESGO DE SESGOS

Este trabajo tiene como objetivo el desarrollo de la tecnología en estudio y no la determinación de su eficacia o efectividad, por esta razón las herramientas de evaluación de esa literatura -en especial el QUADAS-2- no son aplicables.

En él, se pone a punto en distintas muestras de tumores de colon las combinaciones de gases que tras la elaboración de diferentes análisis estadísticos presentan mayor capacidad discriminativa para los distintos tejidos evaluados. Las muestras son obtenidas de pacientes o de un banco de tejidos con criterios poblacionales o clínicos no bien definidos. La independencia de la evaluación de las muestras por los patólogos no está bien descrita como tampoco la producción de las muestras de gases para evaluar no son ciegas, aunque por ser un procedimiento automático la posibilidad de sesgo es pequeña.

Se describen las tasas de falsos positivos y negativos y sus complementarios para las distintas situaciones posibles, para su valoración es imprescindible conocer las situaciones clínicas concreta para las que esta prueba sea de aplicación.

No se realiza análisis de sensibilidad ni especificidad in vivo.

Tumores sólidos de otras localizaciones

Los resultados de este apartado salen del análisis de un artículo y una comunicación oral.

4. Balog J, et al. Science Translational Medicine

“Intraoperative Tissue Identification Using Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry”.

OBJETIVO

Este estudio tuvo como objetivo validar la técnica aplicándola al análisis de muestras de tejido humano fresco ex-vivo y demostrar la traducción al uso en tiempo real in vivo en un entorno quirúrgico.

PACIENTES e INTERVENCIÓN

Se analizaron una variedad de muestras de tejido de 302 pacientes. 16 pacientes con cáncer de mama (que aportaron 95 muestras), 156 pacientes con cáncer colorrectal (1325 muestras) y 37 pacientes con algún tumor cerebral (254 muestras). Estas muestras dieron lugar a 1624 entradas de bases de datos cancerosas y 1309 no cancerosas.

Con estos datos se realizó un análisis ex-vivo, para crear un modelo que permitiera comparar los perfiles lipídicos analizados por espectrométero de masas, sistema REIMS, con el gold estándar que eran los resultados de anatomía patológica y establecer así un modelo predictivo multivariable.

Se utilizaron dos espectrómetros de masas/trampa de iones LCQ Deca XP Plus (Thermo Finnigan) con un bisturí eléctrico acoplado.

La tecnología se transfirió luego al quirófano, donde el dispositivo se acopló al equipo electroquirúrgico existente para recopilar datos durante un total de 81 resecciones: 2 pacientes (22 muestras) con cáncer de mama, 44 pacientes (389 muestras) con cáncer de colon y 11 pacientes (66 muestras) de pacientes con tumor cerebral.

MEDIDAS DE RESULTADO

Se pretendía estudiar si utilizando REIMS se podía diferenciar los tipos de tejidos histológicamente e histopatológicamente distintos, y el tejido maligno al producir características químicas específicas de sus subtipos histopatológicos.

Se realizó solo examen ex-vivo, y los datos espectrométricos de masas se analizaron utilizando métodos estadísticos multivariados, incluidos el análisis de componentes principales (PCA) y el análisis discriminante lineal (LDA), y se implementó un algoritmo de identificación espectral con un enfoque similar.

RESULTADOS

En el caso de los tejidos tumorales la identificación del tejido mediante REIMS intraoperatorio coincidió con el diagnóstico histológico postoperatorio en el 100% de los casos estudiados, mostrando una sensibilidad 100% y especificidad 100% para diferenciar cualquier tumor cerebral de tejido cerebral normal.

RIESGO DE SESGOS

Este trabajo tiene como objetivo el desarrollo de la tecnología en estudio y no la determinación de su eficacia o efectividad, por esta razón las herramientas de evaluación de esa literatura -en especial el QUADAS-2- no son

aplicables.

En él, se pone a punto en distintas muestras de tumores de distintas localizaciones las combinaciones de gases que tras la elaboración de diferentes análisis estadísticos presentan mayor capacidad discriminativa para los distintos tejidos evaluados. Las muestras son obtenidas de pacientes o de un banco de tejidos con criterios poblacionales o clínicos no bien definidos. La independencia de la evaluación de las muestras por los patólogos no está bien descrita.

Se describen las tasas de falsos positivos y negativos pero para su valoración es imprescindible conocer las situaciones clínicas concreta para las que esta prueba sea de aplicación.

No se muestra análisis de sensibilidad ni especificidad in vivo.

5. Enyedi A et al. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2013 17 SUPPL. 1

“Real-time, in-vivo tissue identification during thoracic surgery”.

OBJETIVOS

Este estudio tiene como objetivo validar la clasificación técnica aplicando este método al análisis de tejido fresco ex-vivo recolectado durante las cirugías torácicas el sistema de espectrografía de masas REIMS.

PACIENTES e INTERVENCIÓN:

Se evaluaron muestras de tejido sano y patológico de pulmón en 37 intervenciones quirúrgicas y se probó la base de datos creada con el espectrómetro de masas en 13 pacientes ex-vivo adicional.

Para ello se utilizó un escalpelo de mano electroquirúrgico modificado para incorporar transferencia iónica mediante una tubería. La ionización de la muestra tuvo lugar en el quirófano durante la disección electroquirúrgica de las piezas de tejido ex-vivo. La transferencia del aerosol quirúrgico al espectrómetro de masas remoto fue a través de tubos de ventilación de teflón.

MEDIDAS DE RESULTADO

Los datos espectrométricos de masas se analizaron utilizando multivariados que analizaban los componentes principales (PCA) y realizaron un análisis discriminante lineal (LDA) y un algoritmo de identificación espectral utilizando un enfoque similar.

RESULTADOS

Se recogieron datos durante 37 intervenciones quirúrgicas y se probó la base de datos creada de forma específica con ellos en 13 pacientes adicionales. Los hallazgos sugieren que la proporción de cada especie lipídica característica muestre distribución específica del tejido.

La discriminación de todos los tejidos mediante el algoritmo PCA + LDA mostró tener éxito con 96.69% de sensibilidad y 100% de especificidad y 98.95% de sensibilidad y 98.77% de especificidad mediante validación cruzada.

La discriminación con esta técnica de pulmón sano, distintos tipos de cáncer de pulmón, y nódulos linfáticos metastásicos de adenopatía sanas también fue posible con la técnica empleada, aunque no muestran los datos en el abstract.

Evaluación económica

No se han recuperado estudios de evaluación económica.

Impactos

Impacto en salud

Esta técnica podría resolver la evidente necesidad de desarrollar un sistema confiable, efectivo y rápido para caracterización de tejido neoplásico del margen sano del tumor con una precisión competitiva respecto a la evaluación histológica estándar, y podría guiar la resección in vivo, mejorando la calidad en la oncología quirúrgica.

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

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

Impacto económico de la tecnología

No se dispone de información sobre el coste unitario del procedimiento.

Los costes necesarios en la implantación de esta tecnología tendrán que ser evaluados frente a las ventajas organizativas del traslado de la muestra a laboratorio de patología y podrían ser amortizados si el iKnife demostrara mejorar los resultados, para así reducir la necesidad de mantener al paciente en quirófano y bajo anestesia mientras se resuelve la biopsia intraoperatoria.

Impacto en la organización

La utilización de esta tecnología, una vez superada la curva de aprendizaje permitiría a los cirujanos ser autónomos en la decisión de la resección y la delimitación de los bordes quirúrgicos, evitando el impacto organizati-

vo que lleva asociada la biopsia intraoperatoria. La infraestructura no se modificará con su introducción, ya que existen circuitos puestos en marcha para poder llevarla a cabo. De hecho los estudios analizados no muestran cambios estructurales relevantes.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

En el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov se han podido identificar dos estudios en marcha, ambos en fase de reclutamiento:

***Can the iKnife Distinguish Between Normal and Malignant Endometrial Tissue?* (NCT03207074):** Se trata de un ensayo clínico abierto sin grupo control que tiene como objetivo, determinar si la espectrometría de masas de ionización por evaporación rápida (iKnife) puede diagnosticar cáncer y precáncer a partir de muestras de biopsia de tejido endometrial comparado con el “gold standard” (histopatología)

***REI-EXCISE iKnife Study* (NCT03432429):** es un estudio de viabilidad multicéntrico, prospectivo, no aleatorio, destinado a evaluar la precisión diagnóstica de la espectroscopia de masas de ionización rápida utilizando un dispositivo iKnife. El iKnife recolectará vapor, un subproducto de la cirugía, que pasará a través de la máquina del espectrómetro de masas para su análisis con el fin de evaluar qué es “normal” y qué es el tejido mamario “canceroso”.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

De aprobarse este sistema desconocemos la posible difusión ya que existen otros dispositivos o sistemas en investigación para la misma o similar finalidad, en diferentes estados de desarrollo.

Los antecedentes con sistemas de finalidad parecida, para mejorar los márgenes en una cirugía conservadora de cáncer de mama como el MarginProbe© o el ClearEdge™; o para detectar ganglios invadidos como el OSNA© o el Metasin test, todos disponibles en el mercado europeo desde hace varios años, han tenido una difusión o impacto mínimo. Serían necesarios estudios que demuestren la eficacia o utilidad de este sistema a medio y largo plazo, con eventos más duros como tasas de reintervenciones, recidivas locales, o esperanza de vida.

Puntos clave

- El método REIMS se ha optimizado para el análisis iKnife en tiempo real de tejidos mamarios y ováricos heterogéneos basado en cambios sutiles en el metabolismo de los lípidos, y los resultados sugieren que el análisis espectral es preciso y rápido. Con resultados de sensibilidad y especificidad ex-vivo que permiten la utilización de este tipo de tecnología para la caracterización tanto del tejido neoplásico como de los bordes libres de tumor en tiempo real. Los datos de prueba de concepto demuestran que el método iKnife es capaz de recopilar datos en línea de manera intraoperatoria y analizarlos.
- En el caso del cáncer de colon, también este sistema ha permitido establecer patrones lipídicos sanos en comparación con los presentados en células cancerosas colorrectales que permite realizar con un alto grado de precisión la distinción entre cáncer y tejido normal adyacente, entre tejido normal y adenoma y entre adenomas y cánceres. Sin embargo, REIMS no ha sido evaluado para medir el impacto de tal intervención in vivo en esta localización.
- En otras localizaciones, tejidos cerebrales y torácicos, podría existir un patrón adecuado para el diagnóstico anatomopatológico con esta tecnología, pero no ha sido convenientemente evaluado.

Bibliografía

1. Waters. REIMS Research System with iKnife Sampling Device: Waters [Internet]. Waters. [citado 7 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.waters.com/waters/en_GB/REIMS-Research-System-with-iKnife-Sampling-Device/nav.htm?cid=134846529&locale=en_GB
2. Cancer Incidence in Five Continents. ARCI. WHO. [último acceso el 31/12/17]. Accesible en: <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx>
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al.; EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34
4. EUCAN [Internet]. ARCI: OMS; [último acceso el 26/12/16]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
5. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [último acceso el 13/01/18]. Accesible en: <http://redecan.org/es/index.cfm>
6. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 13/01/18]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
7. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014.
8. INEbase. Defunciones según la causa de muerte para el año 2016. Resultados nacionales. [último acceso el 16/01/18]. <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>
9. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones 2016. [último acceso el 21/12/17]. Accesible en: http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf
10. López-Abente G et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer.* 2014 Jul 24;14:535. doi: 10.1186/1471-2407-14-535. PubMed PMID: 25060700; PubMed Central PMCID: PMC4124154.
11. Malvezzi M et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus in lung cancer. *Annals of Oncology* 0:1-7, 2017. Doi: 10.1091/annonc/mdx033.
12. van Hove PD1, Tuijthof GJ, Verdaasdonk EG, Stassen LP, Dankelman J. Objective assessment of technical surgical skills. *Br J Surg.* 2010 Jul;97(7):972-87. doi: 10.1002/bjs.7115.

13. Römpf, Andreas; Guenther, Sabine; Takats, Zoltan; Spengler, Bernhard (2011). "Mass spectrometry imaging with high resolution in mass and space (HR2 MSI) for reliable investigation of drug compound distributions on the cellular level". *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 401 (1): 65–73. doi:10.1007/s00216-011-4990-7. PMID 21516518.
14. Heath, Nick, The Intelligent knife that helps surgeons sniff out cancer, *European Technology*, November 26, 2014, distributed in *TechRepublic Daily Digest*, *TechRepublic.com*, November 27, 2014.

Anexos

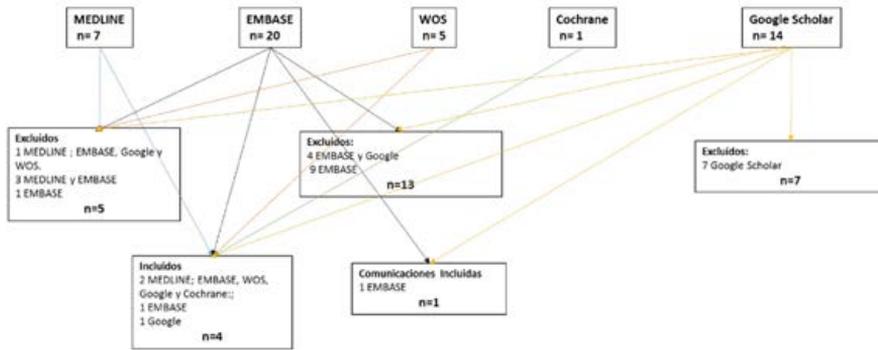
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

Pregunta de investigación	¿Es segura y/o eficaz —en términos de reducción de la mortalidad o aumento de la supervivencia— la utilización de la espectrometría de masas asociada al bisturí (REMIS o iKnife) para el tratamiento de los tumores sólidos oncológicos?
Objetivos específicos	Se centraron en valorar la seguridad y/o la eficacia —en términos de reducción de la mortalidad o aumento de la supervivencia— de la utilización del iKnife en tumores sólidos, fundamentalmente colon, mama y tumor cerebral
Tipo de estudio	Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA ^a
Búsqueda bibliográfica	Fecha de búsqueda: hasta diciembre de 2018 Bases de datos referenciales: MedLine (OVID), EMBASE, Web of Science y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library . Otras fuentes: Google Scholar. Bases de datos de estudios en marcha: ClinicalTrials.gov (http:// clinicaltrial.gov/)
Criterio de inclusión	Población: pacientes con tumoración sólida Comparación: espectrometría diferida a la cirugía. Resultados: seguridad, eficacia —en términos de reducción de la mortalidad o aumento de la supervivencia, eficacia diagnóstica comparada con la técnica habitual y tiempo hasta resultado.
Criterio de exclusión	Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex-vivo o in vitro o para tecnologías no biológicas (materiales)
Extracción de los datos	La selección de los artículos y la extracción de los datos se realizó por dos investigadores experimentados. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y eficacia —en términos de reducción de la mortalidad o aumento de la supervivencia
Síntesis de la evidencia	La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa

Evaluación del riesgo de la calidad	Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales son trabajos evaluados que tienen como objetivo el desarrollo de la tecnología en estudio y no la determinación de su eficacia o efectividad, por esta razón las herramientas de evaluación de esa literatura -en especial el QUADAS-2- no son aplicables.
<p>a Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y meta-análisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507-11.</p> <p>b http://www.redets.msssi.gob.es/c Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [acceso enero 2018]. URL: www.cochrane-handbook.org</p>	

Anexo 2: Resultados de la bibliografía incluida y excluida en la revisión

Incluidos:



1. Phelps DL, Balog J, Gildea LF, Bodai Z, Savage A, El-Bahrawy MA, Speller AV, Rosini F, Kudo H, McKenzie JS, Brown R, Takáts Z, Ghaem-Maghani S. The surgical intelligent knife distinguishes normal, borderline and malignant gynaecological tissues using rapid evaporative ionisation mass spectrometry (REIMS). *Br J Cancer*. 2018 May;118(10):1349-1358. doi: 10.1038/s41416-018-0048-3. Epub 2018 Apr 19 PubMed PMID: 29670294; PubMed Central PMCID: PMC5959892. MEDLINE; EMBASE.
2. St John ER, Balog J, McKenzie JS, Rossi M, Covington A, Muirhead L, Bodai Z, Rosini F, Speller AVM, Shousha S, Ramakrishnan R, Darzi A, Takats Z, Leff DR. Rapid evaporative ionisation mass spectrometry of electrosurgical vapours for the identification of breast pathology: towards an intelligent knife for breast cancer surgery. *Breast Cancer Res*. 2017 May 23;19(1):59. doi: 10.1186/s13058-017-0845-2. PubMed PMID: 28535818; PubMed Central PMCID: PMC5442854. MEDLINE, EMBASE.
3. Alexander J, Gildea L, Balog J, Speller A, McKenzie J, Muirhead L, et al. A novel methodology for in vivo endoscopic phenotyping of colorectal cancer based on real-time analysis of the mucosal lipidome: a prospective observational study of the iKnife. *Surg Endosc*. 2017;31(3):1361-70. GOOGLE SCHOLAR.

4. Balog J, Kumar S, Alexander J, Golf O, Huang J, Wiggins T, et al. In vivo endoscopic tissue identification by rapid evaporative ionization mass spectrometry (REIMS). *Angew Chem Int Ed Engl.* 14 de septiembre de 2015;54(38):11059-62. MEDLINE EMBASE.
5. Enyedi A., Takacs I., Váradi C., Veres L., Szabo K.G., Végh T., Balog J., Takáts Z. Real-time, in-vivo tissue identification during thoracic surgery *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013 17 SUPPL. 1 EMBASE.

Excluidos:

1. Muirhead L.J., Balog J., Kinross J., Guallar-Hoyas C., Veselkov K., Sasi-Szabó L., Dezsó B., Damjanovich L., Nicholson J.K., Takats Z., Darzi A. The intelligent knife: Near real time characterisation of colorectal cancer using rapid evaporative ionisation mass spectrometry (REIMS) *Colorectal Disease* 2013 15 SUPPL. 3 (14-) Es un posar a un congreso que incluye pacientes ya incluidos en uno de los estudios incluidos para análisis EMBASE; GOOGLE SCHOLAR.
2. Black C, Chevallier OP, Haughey SA, Balog J, Stead S, Pringle SD, Rina MV, Martucci F, Acutis PL, Morris M, Nikolopoulos DS, Takats Z, Elliott CT. A real time metabolomic profiling approach to detecting fish fraud using rapid evaporative ionisation mass spectrometry. *Metabolomics.* 2017;13(12):153. doi: 10.1007/s11306-017-1291-y. Epub 2017 Nov 2. PubMed PMID: 29151824; PubMed Central PMCID: PMC5668337.. Tecnología para detectar el fraude de peces en tiempo real, MEDLINE, EMBASE.
3. Efimov AE, Agapov II, Agapova OI, Oleinikov VA, Mezin AV, Molinari M, Nabiev I, Mochalov KE. A novel design of a scanning probe microscope integrated with an ultramicrotome for serial block-face nanotomography. *Rev Sci Instrum.* 2017 Feb;88(2):023701. doi: 10.1063/1.4975202. PubMed PMID: 28249537. utilización en una amplia gama de aplicaciones para el estudio de nanoestructuras 3D de objetos biológicos, biomateriales, nanocompuestos de polímeros y materiales nanohíbridos en varios modos de medición de microscopía óptica. MEDLINE.
4. Bartoš R., Šoula O., Šimonová G., Malucelli A., Šmejkalová-Musilová D., Třebický F., Liščák R., Klener J., Sameš M. Gamma knife stereotactic radiosurgery in recurrent or residual glioblastoma multiforme – Our experience in two neurosurgical units Ceska a Slovenska *Neurologie a Neurochirurgie* 2018 81:5 (556-562) Escrito en Checo. MEDLINE.

5. Cheng-ChihHsu, Pieter CDorrestein. Visualizing life with ambient mass spectrometry Current Opinion in Biotechnology Volume 31, February 2015, Pages 24-34. una editorial GOOGLE SCHOLAR.
6. Yanjun Hong, Kesavan Esuvaranathan, Kishore Kumar Pasikanti & Eric Chun Yong Chan Metabonomic diagnosis of bladder cancer: what are the advantages and considerations? BIOANALYSISVOL. 7, NO. 21 EDITORIAL; Bases fisiopatológicas que explican el éxito potencial de esta herramienta en el cáncer de vejiga GOOGLE SCHOLAR.
7. Eric Chun Yong Chan*†, Kishore Kumar Pasikanti†, Yanjun Hong†, Paul C. Ho†, Ratha Mahendran‡, Lata Raman Nee Mani‡, Edmund Chiong‡, and Kesavan Esuvaranathan*‡ Metabonomic Profiling of Bladder Cancer. J. Proteome Res., 2015, 14 (2), pp 587–602 Bases fisiopatológicas que explican el éxito potencial de esta herramienta en el cáncer de vejiga GOOGLE SCHOLAR.
8. Balog J, Sasi-Szabó L, Kinross J, Lewis MR, Muirhead LJ, Veselkov K, Mirnezami R, Dezső B, Damjanovich L, Darzi A, Nicholson JK, Takáts Z. Intraoperative tissue identification using rapid evaporative ionization mass spectrometry. Sci Transl Med. 2013 Jul 17;5(194):194ra93. doi: 10.1126/scitranslmed.3005623. PubMed PMID: 23863833 Mezcla estudios de mama y colon y hay una publicación más reciente con los de colon. . MEDLINE; EMBASE.
9. Sam O'Connor^{1,2}, David G. Hewett^{2,3}, Marcus O. Watson^{4,2}, Sophie J. Francis⁴, Bradley J. Kendall^{1,5}, Luke F. Hourigan¹, Gerald Holtmann^{1,2} Tu1476 Assessment of Accuracy of Polyp Localization During Colonoscopy Using Magnetic Endoscope Imaging Gastrointestinal endoscopy Volume 79, Issue 5, Supplement, Pages AB553–AB554 Comunicación a un congreso: no utilizaban esta tecnología. GOOGLE SCHOLAR.
10. Shin-Ei Kudo, Yuta Kouyama, Hideyuki Miyachi, Katsuro Ichimasa, Shingo Matsudaira, Hiromasa Oikawa, Tomokazu Hisayuki, Yuichi Mori, Masashi Misawa, Toyoki Kudo, Takemasa Hayashi, Kunihiro Wakamura, Eiji Hidaka, Shogo Ohkoshi, Fumio Ishida, Shigeharu Hamatani, Haruhiro Inoue Comunicación a un congreso: no utilizaban esta tecnología. GOOGLE SCHOLAR.
11. Tu1478 Diagnostic Features of Depressed-Type Colorectal Neoplasms With Magnifying Endoscopy and Endocytoscopy y Gastrointestinal endoscopy Volume 79, Issue 5, Supplement, Page AB554. Comunicación a un congreso: no utilizaban esta tecnología. GOOGLE SCHOLAR.
12. DOI:10.1002/bjs5.50121 Solo hacía mención a la técnica en la discusión y referenciaba uno de los artículos que ya estaban analizados (St John) GOOGLE SCHOLAR.

13. KaatVerplanken; SaraStead; RenataJandovab; Christof Van-Pouckec; JanClaereboudtd; JulieVandenBusschea; Sarah DeSaegere; ZoltanTakatsf; JellaWautersa; LynnVanhaeckea. Rapid evaporative ionization mass spectrometry for high-throughput screening in food analysis: The case of boar taint. *Talanta* Volume 169, 1 July 2017, Pages 30-36 para el cribado de alto rendimiento en el análisis de alimentos. GOOGLE SCHOLAR.
14. Yann Guitton, Gaud Dervilly-Pinel, Renata Jandova, Sara Stead, Zoltan Takats & Bruno Le Bizec. Rapid evaporative ionisation mass spectrometry and chemometrics for high-throughput screening of growth promoters in meat producing animals. *Journal Food Additives & Contaminants: Part A* Volume 35, 2018 - Issue 5 para el cribado de alto rendimiento en el análisis de alimentos. GOOGLE SCHOLAR.
15. Tierärztliche Hochschule Hannover Massenspektrometrische Verfahren für die Tumordiagnose – differenzielle Proteomanalyse humaner Xenografttumore und zugehöriger Fernmetastasen beim Neuroblastom INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Veterinärmedizin - Doctor medicinae veterinariae - (Dr. med. vet.) vorgelegt von Lorena Hänel Essen. tesis doctoral en Aleman. GOOGLE SCHOLAR.
16. Tzafetas M., Mitra A., Kalliala I., Bodai Z., Rosini F., Phelps D., Savage A., Lyons D., Ghaem-Maghami S., Takats Z., Kyrgiou M. IKnife - Improving surgical outcomes in preinvasive and invasive cervical disease. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2018 125 Supplement 1 (17-) Comunicación a Congreso que no hemos localizado EMBASE.
17. St John E., Balog J., McKenzie J., White E., Covington A., Bodai Z., Rosini F., Ramakrishnan R., Darzi A., Takats Z., Leff D. Rapid Evaporative Ionisation Mass Spectrometry of surgical vapours towards an intelligent knife for precision breast surgery *European Journal of Surgical Oncology*. 2017 43:5 (S6-) Comunicación a congreso previa al artículo. EMBASE
18. St John E., White E., Balog J., McKenzie J., Bodai Z., Rosini F., Shousha S., Ramakrishnan R., Darzi A., Takats Z., Leff D. The intelligent knife for detection of invasive breast cancer at radial margins: An intraoperative feasibility trial *Annals of Surgical Oncology* 2017 24:2 Supplement 1 (194-195) Comunicación a congreso previa al artículo. EMBASE.
19. Phelps D., Balog J., El-Bahrawy M., Speller A., Brown R., Takats Z., Ghaem-Maghami S. Diagnosis of borderline ovarian tumours by rapid evaporative ionisation mass spectrometry (REIMS) using the surgical intelligent knife (iKnife) *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2016 123:13 (e4-) Comunicación a congreso previa al artículo. EMBASE.

20. Blair Bell Research Society Annual Academic Meeting Abstracts. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2016 123:13. Comunicación a Congreso que no hemos localizado EMBASE.
21. St John E., Rossi M., Balog J., McKenzie J., Muirhead L., Speller A., Gildea L., Veselkov K., Shousha S., Ramakrishnan R., Takats Z., Darzi A., Leff D. Real time intraoperative classification of breast tissue with the intelligent knife. *European Journal of Surgical Oncology* 2016 42:5 (S25-) Comunicación a congreso previa al artículo. EMBASE.
22. St John E.R., Al-Khudairi R., Balog J., Rossi M., Gildea L., Speller A., Ramakrishnan R., Shousha S., Takats Z., Leff D.R., Darzi A. Rapid evaporative ionisation mass spectrometry towards real time intraoperative oncological margin status determination in breast conserving surgery. *Cancer Research* 2016 76:4 SUPPL. 1 Comunicación a congreso previa al artículo. EMBASE.
23. St John E., Balog J., Muirhead L., Speller A., Jones E., Ramakrishnan R., Darzi A., Takats Z., Leff D. Intra-operative rapid evaporative ionisation mass spectrometry: A future intelligent knife (iKnife) for oncological margin control? *European Journal of Surgical Oncology* 2015 41:6 (S20-) Comunicación a congreso previa al artículo. EMBASE.
24. Pierot L., Spelle L. *Comment Neurosurgery* 2012 71:6 (1147-1148) Comentario a un congreso. EMBASE.
25. Brue T., Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology *Annales d'Endocrinologie* 2007 68:1 (58-64) Aparece duplicado en la búsqueda. No trata sobre esta tecnología. EMBASE.
26. Dedecker F, Graesslin O, Bonneau S, Quéreux C. [Persistence and recurrence of in situ cervical adenocarcinoma after primary treatment. About 121 cases]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 Jun;36(6):616-22. doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.03.010. Epub 2008 Jun 9. French. PubMed PMID:18539502. No utiliza Iknife, pero se hace en Reims MEDLINE; EMBASE.
27. Graesslin O, Dedecker F, Collinet P, Jouve E, Urbaniack D, Leroy JL, Boulanger JC, Quéreux C. [Management of in situ cervical adenocarcinoma]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006 Dec;34(12):1178-84. Epub 2006 Nov 13. Review. French. PubMed PMID: 17097907. No utiliza Iknife, pero se hace en Reims. EMBASE.



**Comunidad
de Madrid**

Dirección General
del Proceso Integrado de Salud
CONSEJERÍA DE SANIDAD

www.comunidad.madrid