

Sistema de proyección de imagen de la luminiscencia de Cerenkov para evaluación intraoperatoria de márgenes quirúrgicos en cáncer de mama, próstata y gastrointestinal

Ficha de evaluación de
tecnologías nuevas y emergentes

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries
de Catalunya

Sistema de proyección de imagen de la luminiscencia de Cerenkov para evaluación intraoperatoria de márgenes quirúrgicos en cáncer de mama, próstata y gastrointestinal

Ficha de evaluación de
tecnologías nuevas y emergentes

Sistema de proyección de imagen de la luminiscencia de Cerenkov para evaluación intraoperatoria de márgenes quirúrgicos en cáncer de mama, próstata y gastrointestinal

Arantxa Romero Tamarit, Emmanuel Giménez, Mireia Espallargues.-- Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2019 (31 páginas; 24 cm). (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Ficha de evaluación de tecnologías nuevas y emergentes).

1. Radiación Cherenkov 2. Cáncer-Cirugía 3. Medicina basada en la evidencia

I. España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe: Romero-Tamarit A, Giménez E, Espallargues A. Sistema de proyección de imagen de la luminiscencia de Cerenkov para evaluación intraoperatoria de márgenes quirúrgicos en cáncer de mama, próstata y gastrointestinal. Barcelona: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Ficha de evaluación de tecnologías nuevas y emergente).

© 2019 Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

© 2019 Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

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

Editan:

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

NIPO: 731-18-063-3

Información preliminar

Autoría

Arantxa Romero Tamarit. Licenciada en Veterinaria. Máster en Salud Global y Máster en Salud Pública. Redacción y ejecución del proyecto. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Emmanuel Giménez García. Licenciado en Estadística y en Investigación en Técnicas de Mercado. Máster en Salud Pública. Supervisión general. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Mireia Espallargues Carreras. Doctora en Medicina y Cirugía, especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Coordinación y supervisión general. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Coordinación

Mireia Espallargues Carreras. Coordinación técnica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Arantxa Romero Tamarit. Coordinación administrativa. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Declaración de conflicto de intereses

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

Para citar este informe: Romero-Tamarit A, Giménez García E, Espallargues M. Sistema de proyección de imagen de la luminiscencia de Cerenkov para evaluación intraoperatoria de márgenes quirúrgicos en cáncer de mama, próstata y gastrointestinal. Barcelona: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2017 (Ficha de evaluación de tecnologías nuevas y emergentes).

Agradecimientos

Este documento se ha realizado en el marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, en el marco del Plan Anual de Trabajo 2017 y financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. Esta colaboración se ha asociado a un compromiso escrito de ausencia de conflicto de intereses. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece a Carles Muñoz (especialista en Radiofísica Hospitalaria, Institut Català d'Oncologia) su colaboración como revisor externo del informe y los comentarios aportados.

Edita:

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut.

Generalitat de Catalunya

Corrección y maquetación: Cálamo & Cran

Diseño: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Índice

1. Resumen	8
English summary	9
2. Datos generales	10
2.1 Nombre de la tecnología y compañía comercial o elaboradora del producto	10
2.2 Breve descripción de la tecnología	10
2.3 Población diana	12
2.4 Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	12
2.5 Área de especialización/abordaje	14
2.6 Dirección web de documentos de referencia publicados	15
3. Desarrollo y uso de la tecnología	16
3.1 Grado de desarrollo de la tecnología	16
3.2 Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	16
3.3 Relación con tecnologías previas	16
3.4 Tecnología alternativa en uso actual	17
3.5 Aportación de la nueva tecnología en relación con la actual	17
4. Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica	18
4.1 Incidencia	18
4.2 Carga de la enfermedad	18
5. Requerimiento para usar la tecnología	20
5.1 Requerimientos de infraestructura y formación	20
5.2 Coste y precio unitario	20
6. Riesgos y seguridad	21
7. Eficacia y efectividad	22
8. Impactos	23
8.1 Impacto en salud	23
8.2 Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	24
8.3 Impacto estructural y organizativo de la tecnología	24

8.4 Impacto económico de la tecnología	24
8.5 Resumen y definición de variables de resultados en salud u organizativos en los que la tecnología puede tener impacto	25
9. Difusión e introducción esperada de la tecnología	26
10. Investigación en curso	27
11. Puntos clave	28
12. Referencias y fuentes consultadas	29

1. Resumen

El objetivo principal de este informe es evaluar la eficacia y efectividad y seguridad de una tecnología emergente basada en el sistema de imagen de luminiscencia de Cerenkov (CLI) para delimitar los bordes tumorales de forma intraquirúrgica.

La cirugía oncológica tiene como objetivo principal extirpar una masa tumoral con los márgenes quirúrgicos libres de células cancerígenas. Una óptima reducción de los márgenes quirúrgicos permitiría evitar recidivas, reintervenciones y, en general, mejoraría el pronóstico de la enfermedad.

La aparición y la investigación de nuevas tecnologías que permitan delimitar con mayor precisión los bordes neoplásicos en una intervención podría cubrir una necesidad no cubierta y, en consecuencia, provocar una mejora y facilitar el control de ciertos tipos de cáncer que afectan a una elevada proporción de la población mundial.

Se realizó una revisión bibliográfica para identificar los ensayos clínicos realizados o activos. Uno de los aspectos que se deben tener en cuenta para medir la seguridad de la CLI es la radiación recibida durante el procedimiento.

La introducción de la nueva tecnología supone realizar cambios a nivel organizativo o estructural.

Se prevé que la CLI aporte una mejora de la efectividad de las cirugías oncológicas y una reducción de costes, ambas relacionadas con la disminución del número de cirugías por recidivas o por tratamientos posquirúrgicos debidos a una escisión quirúrgica insuficiente. Aun así, en febrero de 2018 se siguen esperando los resultados de un ensayo clínico para disponer de datos fiables sobre su eficacia con un programa de estudios clínicos que tiene actualmente prevista su finalización dentro de cuatro años. Por lo tanto, se debe esperar a tener los resultados del ensayo clínico para saber si la utilización de esta nueva tecnología emergente puede provocar cambios relevantes en el manejo de enfermedades muy graves.

English summary

The main objective of this report is to assess the efficacy, effectiveness and safety of Cerenkov luminescence imaging system (CLI), an emerging new technology to delimit the tumor margins intraoperatively. This type of oncological surgery aims to resect a tumor mass with surgical free margins from cancer cells. An optimal reduction of surgical margins would allow avoiding recurrences, reinterventions as well as improving the prognosis of the disease.

New research and new technologies, that allow a more precise delimitation of the neoplastic borders in an intervention, could give provide answers to unmet needs, and, consequently, cause an improvement and facilitate the management of certain types of cancer that affect a high proportion of the world population.

A bibliographic research was carried out to identify ongoing or finished clinical trials. One of the aspects to take into account to measure the safety of the CLI is the radiation received during the procedure. The introduction of new technology involves making changes at an organizational and/or structural level.

This new technology is expected to get an improvement in the effectiveness of oncological surgery and a reduction in costs. It would be as a consequence of decreasing the number of surgeries due to recurrences or post-surgical treatments or due to insufficient surgical excision. Even so, in February 2018 the results of a clinical trial are expected to supply with reliable data on efficacy, within a clinical studies program that is scheduled to be completed in 4 years. Therefore, final results of this study should be available before knowing if the use of this new emerging technology could cause relevant changes in the management of very severe diseases.

2. Datos generales

2.1 Nombre de la tecnología y compañía comercial o elaboradora del producto

El sistema LightPath™ (figu a 1) es la única tecnología disponible en el mercado que utiliza la tecnología sanitaria evaluada (imagen de luminiscencia de Cerenkov) para la detección intraquirúrgica de tumores.

Este sistema es comercializado por la empresa Lightpoint Medical, Ltd.



Figura 1. Sistema LightPath™.

2.2 Breve descripción de la tecnología

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una herramienta para la detección in vivo de imágenes cancerígenas. En el caso del cáncer de mama, por ejemplo, la PET de cuerpo entero ha limitado la sensibilidad del diagnóstico de cáncer mamario primario, pero la PET de alta resolución en la mamografía de emisión de positrones (PEM) ha demostrado una alta sensibilidad (92-96 %) y especificidad (84-91 %). La posibilidad de disponer intraquirúrgicamente de una imagen de alta resolución ofrecería beneficios en el campo de la cirugía. Sin embargo, la PET intraquirúrgica es impracticable por el tamaño y por el coste¹.

El sistema de imagen de luminiscencia de Cerenkov o Cerenkov luminescence imaging (CLI) es una técnica novedosa de imagen molecular. La CLI se basa en la detección de fotones ópticos Cerenkov emitidos por los mismos agentes de imagen radiactivos utilizados en la PET, que son visualizados como un resplandor.

En cirugía oncológica, la utilización intraquirúrgica de esta técnica puede ayudar a diferenciar entre tejido afectado o no afectado por el cáncer, lo que puede ser útil para evaluar los márgenes quirúrgicos durante la intervención². En concreto, la CLI en combinación con los agentes PET pueden ser utilizados para detectar los bordes del cáncer in vivo³. Este hecho ha provocado que esta tecnología emerja rápidamente en el campo de la imagen biomédica.

Asimismo, la posibilidad de utilizar marcadores tumorales junto a equipos de imagen de pequeño tamaño hace que la CLI sea una técnica interesante en las cirugías de cáncer guiadas por imagen. El producto utiliza el sistema conocido como LightPath™, que es compatible con los agentes de imagen PET disponibles en el mercado (radiofármacos) y tiene el potencial para combinar los beneficios de la imagen óptica (bajo coste y alta resolución) con el poder de la imagen del PET (alto rendimiento de diagnóstico y amplia disponibilidad de los agentes de imagen aprobados)².

Así, tanto la CLI como la PET se encuentran directamente correlacionados, ya que ambas técnicas miden los fotones producidos por la interacción de los positrones emitidos por radiofármacos en el medio. La PET mide los fotones de alta energía producidos en la aniquilación positrón-electrón y la CLI mide los fotones Cerenkov visibles producidos por el paso de los positrones a una velocidad superior a la de la luz en el medio. Existen estudios^{4,5}, que muestran la correlación entre CLI y PET para diferentes radiofármacos in vitro, ex vivo y también in vivo².

Por tanto, la CLI puede ser utilizada como ayuda intraquirúrgica para facilitar la identificación de la lesión y como guía en la resección tumoral³. La cirugía oncológica guiada intraoperatoriamente ofrece la posibilidad de realizar resecciones quirúrgicas más precisas y completas. Con la CLI se potencia la posibilidad de transformar la práctica quirúrgica habitual y mejorar la ya existente².

Con esta nueva tecnología, los esfuerzos para reducir el número de márgenes positivos se centran en optimizar los procedimientos quirúrgicos por la mayor cantidad de información intraoperatoria disponible al instante. Esto puede ser útil para ayudar al cirujano a identificar la lesión y para extirpar el tumor y limpiar los bordes de la cavidad quirúrgica con el fin de reducir, con diferente eficacia la probabilidad de recaída local (figura 2). Además, en algunos casos, una clasificación correcta de los márgenes de resección podría evitar un exceso de tratamiento⁶.

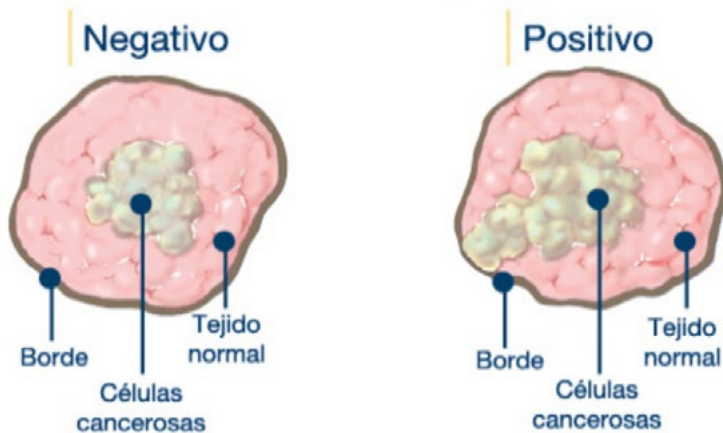


Figura 2. Representación de un borde quirúrgico positivo y negativo.
Fuente: <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/margenes>.

2.3 Población diana

Se dirige a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, próstata y gastrointestinal (estómago, vesícula y vías biliares) que van a ser intervenidos quirúrgicamente.

Las indicaciones podrían extenderse más allá de estas a medida que se difunda la técnica, puesto que, de entrada, es aplicable a cualquier resección tumoral.

Los tumores a los que nos referimos son aquellos en los que hasta el momento se ha encontrado evidencia, ya que la técnica se ha probado también en glioblastoma, glioma, cáncer colorrectal, etcétera³.

2.4 Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

En las cirugías oncológicas cuyo objetivo es la curación, se busca la completa resección del tumor, es decir, del tejido cancerígeno sin presencia de afectación locorregional.

En general, los cirujanos localizan la extensión del tumor y realizan la extirpación ampliando la escisión e incluyendo un margen alrededor de tejido sano. Hay que tener en cuenta que el objetivo es minimizar la pérdida funcional y eliminar el mínimo tejido sano, sin poner en peligro la seguridad o la estética.

Los factores de riesgo relacionados con los márgenes quirúrgicos positivos varían según el tipo de tumor y pueden ser importantes con vistas a definir un pronóstico. La positividad de los márgenes quirúrgicos puede depender del enfoque terapéutico y la técnica quirúrgica utilizada⁷, del volumen extirpado y la experiencia del cirujano⁸, del tamaño y la ubicación del tumor, el grado de invasión de la enfermedad, la multifocalidad e incluso la edad del paciente⁹, así como la experiencia del patólogo que examina el tejido extraído¹⁰. Además, la mayoría de los factores de riesgo están relacionados tanto con la biología del tumor como con las características del paciente⁹. La prevalencia de márgenes quirúrgicos positivos también depende de la definición macroscópica o microscópica de los márgenes quirúrgicos libres de neoplasia^{11,12}.

El cáncer de mama, el cáncer de próstata y los tumores gastrointestinales son neoplasias en las que una eliminación adecuada del tumor y una correcta escisión de los márgenes quirúrgicos podría afectar la tasa de reintervención y, en la mayoría de los casos, podría interferir en la aparición de recidivas y en la supervivencia global² (tabla 1).

La cirugía del cáncer de mama ha evolucionado progresivamente hacia técnicas cada día más conservadoras, desde las mastectomías radicales hasta las mínimas tumorectomías de la actualidad. En cirugía conservadora de una neoplasia temprana de mama, una resección de los márgenes quirúrgicos inadecuados representa un alto riesgo de resultados clínicos negativos⁹. La mayoría de los estudios describen la existencia de márgenes positivos en el 20-40 % de los pacientes tratados quirúrgicamente¹³. Esto puede llevar a un aumento en la tasa de recurrencia local o la necesidad de cirugía adicional. En consecuencia, tienen efectos negativos sobre el resultado estético, la angustia psicológica y los costos adicionales de salud. En los últimos años, ha sido evidente la evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama hacia intervenciones más conservadoras. Gracias a la incorporación de pruebas de imagen más precisas y la aportación de la biopsia selectiva del ganglio centinela, cada vez en más casos se conserva la estructura de la mama y se evitan linfadenectomías.

En la prostatectomía radical por cáncer de próstata localizado, se han descrito márgenes quirúrgicos positivos en 11-48 % de los pacientes, y son un factor de riesgo reconocido para la recidiva bioquímica¹⁴ y el tratamiento secundario. El riesgo de recidiva de los márgenes quirúrgicos positivos en el caso del cáncer prostático está relacionado con el tamaño, el número o la localización del tumor¹⁰.

Actualmente, no existe un acuerdo global acerca de cuánto de extensa debería ser la prostatectomía radical o cuánto debería ser examinada histológicamente la muestra¹⁵. Los márgenes positivos tras la prostatectomía radical son un factor adverso que puede predecirse en los pacientes tratados con cirugía. Sin embargo, no todos los casos con márgenes positivos presentarán una recidiva bioquímica o clínica. Existen muchos factores que

pueden afectar al desarrollo de una recidiva bioquímica, como la escala de Gleason^a, el estado patológico, el porcentaje de volumen tumoral en la muestra quirúrgica y los valores de PSA (antígeno prostático específico ¹⁶.

Es indispensable un diagnóstico preciso de los márgenes quirúrgicos en casos de enfermedades gastrointestinales para asegurar una resección completa¹⁷. Por ejemplo, los márgenes quirúrgicos positivos están asociados con un mal pronóstico después de una gastrectomía porque, en estos pacientes, la supervivencia es más probable que se rija por los márgenes positivos y el estado de los ganglios linfáticos¹⁸. La recurrencia local después de una disección endoscópica de la submucosa es muy similar a la de una resección incompleta¹⁹ y esto es principalmente debido a la presencia de márgenes positivos de resección lateral.

La práctica de la endoscopia para la realización de gastrectomía en casos de cáncer de estómago está aumentando el número de márgenes positivos. En un estudio, se objetivó que en estos casos la recurrencia de la enfermedad puede ser del 20 %²⁰. Otro estudio mostró un 16 % de recidiva en aquellos pacientes con márgenes positivos²¹.

Tabla 1. Porcentaje de recidivas por márgenes quirúrgicos positivos según patología

TIPO DE RECIDIVA	PORCENTAJE DE RECIDIVAS
Recidiva de cáncer mama tras cirugía con márgenes positivos	20-40% ¹³
Recidiva bioquímica tras prostatectomía radical de cáncer de próstata	11-48% ¹⁴
Recidiva de cáncer estómago tras cirugía con márgenes positivos	16-20% ^{20,21}

2.5 Área de especialización/abordaje

Se utiliza intraoperatoriamente para la evaluación de los márgenes quirúrgicos durante la escisión tumoral en pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer gastrointestinal (estómago, vesícula y vías biliares). Lo llevan a cabo cirujanos especializados en estas áreas terapéuticas.

^a Medir el grado de agresividad de un cáncer de próstata, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del órgano

2.6 Dirección web de documentos de referencia publicados

Desde el NHS (National Health Service), en mayo de 2016 se publicó un informe referido a la tecnología de Lightpath™ como sistema de imagen intraoperatorio para la evaluación de tumores: <https://www.euroscan.org/technologies/the-lightpath-imaging-system-for-intra-operative-tumour-assessment/>.

En Italia, la Agencia Nacional de Servicios Regionales de Salud (Agenas) desarrolló en 2016 un informe titulado Cerenkov luminescence imaging (CLI) per la valutazione intraoperatoria dei margini chirurgici, disponible en el sitio web: <https://www.sanita.puglia.it/documents/45631926/45888078/Cerenkov+luminescence+imaging+%28CLI%29+per+la+valutazione+intraoperatoria+dei+margini+chirurgici/96871b04-6281-4a53-abf1-f256aacbdcd9>.

3. Desarrollo y uso de la tecnología

3.1 Grado de desarrollo de la tecnología

El sistema LightPath™ es una tecnología nueva, con marcado CE desde octubre de 2015 y en espera de conseguir la aprobación por la FDA (Food and Drug Administration). La experiencia clínica procede de resultados preliminares de un número escaso de pacientes. Se trata de estudios de validación del sistema.

3.2 Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

La aplicación de la tecnología se lleva a cabo dentro de quirófano, en hospitales terciarios principalmente durante procedimientos quirúrgicos, y su principal usuario sería un cirujano especializado y formado para su utilización.

Debido a la vida media de los radiofármacos, la ventana en la que las imágenes deben ser realizadas para obtener suficiente proporción entre la señal y el ruido (signal to noise ratio, SNR) y calidad de imagen es limitada. Un buen diseño logístico y una estrecha colaboración entre medicina nuclear, radiología y el departamento quirúrgico son requisitos esenciales para el éxito en la implantación de CLI en los equipos de trabajo clínicos y quirúrgicos².

3.3 Relación con tecnologías previas

Los motivos que han desatado un especial interés de la CLI son varios. En primer lugar, puede ser utilizada con radiofármacos que se llevan usando en el ámbito de imagen molecular durante años y, por tanto, ya son moléculas bien conocidas²². En concreto, la 18F-FDG (fluo odesoxiglucosa) es la molécula más comúnmente utilizada en el PET y, además, puede ser empleada en diferentes cánceres sólidos como colorrectal, melanoma, de cabeza y cuello, pulmón, mama y esófago. El hecho de disponer de un marcador tumoral específico ya aprobado ofrece ventajas, puesto que no existen marcadores fluo escentes tumorales específicos aprobados por la FDA o por la EMA (European Medicines Agency)²³.

La posibilidad de usar el mismo marcador para la CLI y para el PET nos permite acceder a una modalidad de imagen molecular doble. Por una parte, el PET ofrece información prequirúrgica de la localización y extensión del tumor. Por otra, la CLI se utiliza durante la cirugía de resección; por tanto, ayuda a la identificación de la lesión y sirve como guía para la resección de la neoplasia. Al poder administrar el mismo marcador en ambas técnicas, se asegura la visualización de las mismas estructuras y se añade más precisión al proceso².

3.4 Tecnología alternativa en uso actual

Según un metaanálisis, actualmente existen diferentes estrategias intraoperatorias para evaluar los márgenes quirúrgicos durante la cirugía, la mayoría utilizados en cirugías de cáncer de mama. Estas técnicas son: biopsia por congelación, citología, ecografía intraoperatoria, radiografía de la muestra y espectroscopia óptica²⁴.

Existen otras estrategias que no requieren el uso de ninguna tecnología, pero sirven de guía para realizar la resección quirúrgica de tumores, como son la palpación, la inspección visual y la experiencia y evaluación del cirujano².

3.5 Aportación de la nueva tecnología en relación con la actual

No se ha encontrado ninguna evidencia demostrada sobre la eficacia y efectividad de la tecnología evaluada.

Si de los estudios en desarrollo se obtuvieran resultados favorables, con la utilización de esta nueva tecnología se podría obtener mayor precisión en la resección intraquirúrgica de los márgenes tumorales, ya que permite utilizar el mismo marcador antes y durante la intervención, lo cual facilita la identificación más exacta de los bordes de la muestra que extirpar.

La correcta extirpación de los bordes quirúrgicos de una muestra neoplásica implica la posibilidad de evitar nuevas intervenciones quirúrgicas o posibles recidivas causadas por bordes quirúrgicos positivos.

4. Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

4.1 Incidencia

El cáncer de mama y el de próstata se encuentran entre las formas más comunes de cáncer no dermatológicos diagnosticados en la población general en Europa, así como las neoplasias más comunes diagnosticados en mujeres y varones, respectivamente.

En España, según los últimos datos publicados por GLOBOCAN en 2012, la incidencia de cáncer de estómago es de 3,6 % (7810 cada 100 000 habitantes). El cáncer de próstata llega hasta el 21,7 % (27 853 cada 100 000 habitantes) y la incidencia del cáncer de mama en mujeres alcanza la cifra del 29 % (25 215 cada 100 000 habitantes)²⁵.

En 2012, los datos de mortalidad en España para estas patologías fueron: para cáncer de estómago, un 5,2 % de mortalidad (5389 cada 100 000 habitantes); la mortalidad del cáncer de próstata llegó al 8,6 % (5481 cada 100 000 habitantes) y el de mama en mujeres al 15,5 % (6075 cada 100 000 habitantes).

4.2 Carga de la enfermedad

La carga de enfermedad es una medida de salud poblacional que tiene en cuenta la mortalidad y la morbilidad de diferentes enfermedades. Para ello, se utilizan frecuentemente los AVAD (años de vida ajustados por discapacidad).

A medida que aumenta el número de AVAD, estamos ante un proceso patológico más grave.

Los datos de 2009 en España según tipo de cáncer fueron los siguientes²⁶ (tabla 2):

Tabla 2. AVAD por tipo de cáncer y sexo en el año 2009 en España²⁶.

Mujeres			Hombres		
Tipo cáncer	AVAD*	AVAD/100 000 habitantes	Tipo cáncer	AVAD	AVAD/100 000 habitantes
Mama	76 944	374	Próstata	33 459	169
Estómago**	18 427	89	Estómago	31 545	159
Vesícula biliar**	6 083	30	Vesícula biliar	3 352	17

*AVAD: años de vida ajustados por discapacidad.
 **Gastrointestinal.

5. Requerimiento para usar la tecnología

5.1 Requerimientos de infraestructura y formación

Esta técnica requiere como recursos adicionales los productos radiofarmacéuticos y la toma de medidas de seguridad adecuadas para manejar el uso de la radioactividad (p. ej., el uso apropiado de equipos de protección para controlar cualquier fluido/tejido contaminado por radioactividad). Si se demuestra el rendimiento en el entorno clínico, la histopatología de las muestras extirpadas solo sería necesaria en casos específicos. Sin embargo, el uso de radiofármacos implica la disponibilidad de un servicio de radiofarmacia, limitando el uso del CLI en aquellos centros que dispongan de este servicio.

Desde un punto de vista organizacional, según refiere el fabricante, se requiere formación específica de los cirujanos y del personal de apoyo de quirófano para su utilización. Hasta el momento, no se disponen de datos respecto al efecto de la curva de aprendizaje en el uso del sistema LightPath™.

5.2 Coste y precio unitario

No se dispone de datos económicos y de costes relacionados con la tecnología.

En relación con la carga económica que supone la enfermedad, se ha estimado que el coste del cáncer en todas las localizaciones en los Estados miembros de la Unión Europea alcanzó los 126 000 millones de euros en 2009, con un gasto sanitario de 51 000 millones de euros (40 %) ²⁷.

6. Riesgos y seguridad

Se realizó una revisión bibliográfica para evaluar aquellos estudios clínicos asociados a la utilización de esta tecnología en Pubmed, Scopus y Web of Science. Se han identificado dos estudios con pacientes incluidos relacionados con el uso de CLI para la evaluación intraoperatoria de los márgenes quirúrgicos. Todos ellos se han llevado a cabo en el Reino Unido.

Uno de los aspectos que se debe tener en cuenta en la cirugía guiada por CLI en particular es la exposición a la radiación de los pacientes y del personal por el uso de radiofármacos.

En España, según el Real Decreto 783/2001, de 6 de julio²⁸, sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes, se establece que el límite de dosis efectiva para trabajadores expuestos será de 100 mSv^b durante un período de cinco años consecutivos.

En el caso de los pacientes, la dosis efectiva, por ejemplo, de una inyección de 300 MBq de 18F-FDG es aproximadamente de 6 mSv; esto es comparable a la dosis de radiación para una tomografía computarizada²⁹.

La dosis de radiación recibida por el personal que trabaja muy cerca del paciente durante la cirugía depende del tiempo entre la inyección y el comienzo de la intervención, así como la duración del procedimiento. En general, la dosis de radiación recibida por cada procedimiento es baja. Por ejemplo, en un estudio se encontró que para un procedimiento de 105 minutos comenzando aproximadamente 1 hora después de la inyección de 370 MBq de 18F-FDG, la exposición al cirujano fue de 42 μ Sv³⁰. Por tanto, el número de procedimientos que un individuo puede realizar por año sin exceder el límite permisible para los trabajadores profesionales tendría que ser muy elevado, ya que la radiación por procedimiento es baja².

Uno de los estudios localizados muestra los resultados preliminares (solo ocho pacientes de los treinta planeados para incluir) de un estudio³¹ (NCT02037269) que analiza el uso del radiofármaco 18F-FDG para la evaluación intraoperatoria con CLI de márgenes quirúrgicos y metástasis en el ganglio centinela durante la cirugía conservadora de mama con el objetivo de reducir tasas de reingreso. Los pacientes recibieron 5 MBq/kg de 18F-FDG 1-2 horas antes de la cirugía o ^{99m}Tc^c. La dosis del ^{99m}Tc se aumentó a 150 MBq para facilitar la detección del ganglio linfático centinela. También se midieron las dosis absorbidas por todo el personal. La dosis promedio para un procedimiento varió de 28,6 μ Sv (cirujano) a 1,8 μ Sv (instrumentista), con valores máximos de 64 μ Sv (cirujano) y 5 μ Sv (instrumentista)². Se obtuvieron imágenes de catorce ganglios centinela. El único que resultó ser metastásico mostró una elevada radiación (42,1, ROI SD^d 9,1)

^b Medición de la dosis de radiación absorbida por materia viva. La unidad científica de medición de la dosis de radiación, comúnmente llamada dosis efectiva, es el milisievert (mSv).

^c Es uno de los isótopos radiactivos más importantes en las técnicas con imagen en la medicina nuclear.

^d Desviación estándar (SD) de la imagen de interés (ROI, region of interest).

comparado con los ganglios negativos (16,2, SD 12,5). También se observó una elevada radiación en el tumor primario (26,7, ROI SD 3,2). La biopsia del ganglio centinela fue exitosa en los ocho pacientes sometidos a CLI³².

Otro de los documentos³³ resume los resultados preliminares (tres de treinta pacientes incluidos) del estudio PRIME (Prostate Imaging for Margin Evaluation) (NCT02151097), destinado a evaluar la viabilidad y la seguridad del uso de otro tipo de radiofármaco. En este caso, se utilizó 18F-Colin para la evaluación intraoperatoria con CLI de márgenes quirúrgicos en muestras de tejido metastásico de ganglios linfáticos y prostáticos. Los pacientes sometidos a prostatectomía radical robótica recibieron 370 MBq ($\pm 10\%$) de 18F-Colin en el intraoperatorio, justo antes de la cirugía. Se midió la relación entre el primer y el segundo momento y las dosis absorbidas por el personal que usa dosímetros individuales. El procedimiento CLI no afectó a la duración de la cirugía. Las dosis para el personal estaban relacionadas con la proximidad del paciente y la duración del procedimiento. Se observó una elevada radiación en los tres tumores primarios, pero no se detectó señal en los ganglios según el patólogo. En dos de los tres pacientes, el análisis con CLI coincidió con el informe histopatológico. En el tercer paciente, la CLI mostró una señal basal, siendo clasificado como adenocarcinoma desde el punto de vista histopatológico³³. El cirujano asistente recibió la dosis más alta, seguido del instrumentista (110-180 μSv , respectivamente, y 40-80 μSv). La dosis absorbida por el personal anestesista fue $<20\ \mu\text{Sv}$, mientras que se registraron valores $<10\ \text{mSv}$ para el resto del personal.

7. Eficacia y efectividad

No se ha encontrado ninguna evidencia demostrada sobre la eficacia y efectividad de la tecnología evaluada.

8. Impactos

8.1 Impacto en salud

El cáncer de mama generalmente se trata con cirugía, y la presencia o ausencia de un margen negativo de tejido sano alrededor del tumor extirpado es importante para determinar el pronóstico y una posible reintervención. Esta determinación ocurre después de la cirugía cuando la muestra se secciona y se tiñe para ayudar a determinar si es cancerosa. Este proceso puede tardar varios días o semanas en completarse. Además, en el cáncer de mama, la ausencia de un margen negativo (lo que se conoce como margen positivo) generalmente requiere una segunda operación o nueva escisión. Alrededor del 25 % de las mujeres con una lumpectomía necesitan una nueva escisión que puede causar molestias y estrés y puede provocar complicaciones. Actualmente, no existe un método intraoperatorio no destructivo inmediato para evaluar con rapidez el estado microscópico de los márgenes de la tumorectomía.

La principal opción quirúrgica para el cáncer de próstata es la prostatectomía radical, en la que se extirpa toda la próstata. Durante esta operación, es importante que el cirujano sepa si hay un margen de tejido sano alrededor del área cancerosa. En el cáncer de próstata, un margen positivo no conduce a una cirugía adicional, sino al uso de un tratamiento más intensivo. También se asocia con un mayor riesgo de recurrencia bioquímica, según lo determinado por un aumento de PSA. Hoy en día, no hay métodos intraoperatorios disponibles para evaluar rápida y efectivamente el estado de los márgenes tumorales en las muestras de prostatectomía con el fin de informar sobre la necesidad de una escisión adicional durante el procedimiento de prostatectomía.

La tecnología evaluada tendría el potencial de ayudar a guiar la cirugía del cáncer, proporcionando un tratamiento más preciso sin afectar el tejido sano. Así se reduciría la necesidad de intervenciones adicionales o un cambio en el tratamiento actual. En consecuencia, el uso conduciría a imágenes moleculares rápidas en la sala de operaciones, la reducción de las tasas de reoperación y también la eliminación de la preparación de muestras de tejidos complejos. Además, la identificación de un margen quirúrgico positivo durante la cirugía podría ser el inicio de un tratamiento adicional apropiado.

En general, la CLI intraoperatoria puede mejorar la precisión de la escisión quirúrgica y reducir la tasa de reintervención, lo cual se puede traducir en una reducción de la mortalidad y morbilidad, aumento de la supervivencia o mejora de la calidad de vida³⁴.

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

La utilización del sistema LightPath™ para la evaluación de los márgenes quirúrgicos durante la escisión tumoral en pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer gastrointestinal es un procedimiento de diagnóstico que se encuentra aún en fase temprana de estudio con resultados muy escasos hasta el momento, por lo que todavía no se pueden elaborar recomendaciones sobre su utilización en la práctica clínica ni sobre sus consecuencias éticas y legales.

Si se confirma una mejora en el pronóstico de las cirugías oncológicas con esta tecnología y se tienen buenos resultados de coste-eficacia se debería articular un acceso al mercado rápido, homogéneo y coordinado.

8.3 Impacto estructural y organizativo de la tecnología

La implantación de esta nueva tecnología implica que el centro disponga de unas instalaciones específicas para el manejo de radiofármacos; es decir, debe tener disponible un servicio de medicina nuclear.

Por otra parte, es necesaria una formación específica del personal que vaya a participar en el manejo del LightPath™ y serán necesarios ciertos cambios organizativos en la práctica clínica habitual que no tendrían por qué suponer un problema al equipo de trabajo.

8.4 Impacto económico de la tecnología

No se dispone de datos económicos y de costes específicos para la tecnología. Se podría esperar un beneficio en los gastos quirúrgicos y de hospitalización generados por cirugías secundarias a posibles recidivas.

Según los datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad sobre costes basados en la clasificación AP-GRD (Grupos Relacionados de Diagnóstico) del Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud³⁵, el coste de una mastectomía en 2015 sería de 4768,75 € y el de una prostatectomía 3737,62 €.

Se trata de una estimación del valor económico del mercado que se podría ver afectado por la nueva tecnología. Se puede realizar a través de una aproximación bottom-up. Así, se dispone del número de cirugías de cáncer mamario (457) que se realizaron en 2015 en el Complejo Hospitalario de Navarra³⁶, lo que significa que se trata de un hospital de refe-

rencia que da servicio a una población muy claramente determinada. La extrapolación de la población de la Comunidad Foral de Navarra al resto de España constituye así una estimación conservadora, dado que no es el único centro en la región en que pudiera hacerse este tipo de intervención. Bajo estas hipótesis, en España se estarían realizando anualmente en torno a unas 32000 cirugías de cáncer de mama al año. Aplicando el valor antes indicado sobre los GRD, el gasto en cirugía de cáncer mamario en España sería de más de 104 millones de euros al año.

Si tenemos en cuenta la bibliografía consultada, entre el 20-40 % de las cirugías por neoplasia mamaria sufren recidivas. Evitar parte de estas recidivas gracias a métodos más precisos daría como resultado una reducción del gasto sanitario, cuya dimensión se ha estimado en el párrafo anterior.

Debe considerarse que este no es el único tipo de cáncer cuyo control podría verse afectado por la nueva tecnología, y que el valor utilizado como base para el cálculo anterior es relevante por sí mismo para hacer estimaciones con respecto al centro. La decisión de incorporar o no la tecnología podría ser relevante a este nivel, sobre todo a corto plazo.

8.5 Resumen y definición de variables de resultados en salud u organizativos en los que la tecnología puede tener impacto

A continuación, se listan aquellas variables que se podrían ver influidas con la introducción de la CLI en la práctica quirúrgica habitual.

✓	Horas de formación específica del personal	✓	Mejora de la calidad de vida en general (EQ5D, SF36)
✓	Mejora de la supervivencia global	✓	Disminución del estrés por el hecho de evitar volver a entrar en quirófano y por menos exposición a un mayor daño estético
✓	Horas asociadas a la reorganización del equipo de trabajo encargado de realizar cirugías oncológicas	✓	Eficiencia en la utilización de radiofármacos ya aprobados y conocidos por los profesionales
✓	Disminución de la utilización de recursos: número de cirugías por recidiva, tratamientos administrados, visitas médicas realizadas, rehabilitación, etc.	✓	Disminución de estados de dolor por evitar segundas cirugías
✓	Aumento de la dosis de radiación recibida por el paciente	✓	Aumento de la dosis de radiación recibida por el personal
✓	Necesidad de servicio de medicina nuclear		

9. Difusión e introducción esperada de la tecnología

En el año 2015, el Lightpath TM obtuvo el marcado CE, y desde ese momento la tecnología sigue pendiente de aprobación para comercialización por la FDA.

En España existen 72 hospitales con PET³⁷; por tanto, la difusión a nivel nacional sería esperable comenzando por que los centros más punteros e innovadores dispusieran de la experiencia necesaria para valorar después la extensión generalizada o no.

En relación con el ciclo de vida del producto, se espera que a pesar de que el aprendizaje necesario para la utilización del LightpathTM no se prevé que vaya a ser un problema, sí que se espera que los primeros centros en realizar la implantación sean los más experimentados en cirugía oncológica. Estos centros serán la base para testear la usabilidad y mejorar, por tanto, la productividad. Los siguientes serían los early adopters o adaptadores tempranos, que podrían ser grandes centros con una destacada experiencia o línea estratégica o de excelencia definida con respecto al centro o comunidad autónoma, que podrían ubicarse gracias a referencias como el Índice de Excelencia Hospitalaria (IEH) o los centros Top determinados por IASIST.

A estos les seguiría la «mayoría temprana», centros que forman parte de los 70-80 más grandes de España, con un foco en aquellos que ya tienen muchas tecnologías PET, RMN, etc. (observable a través del Catálogo Nacional de Hospitales), o aquellos que, por el contrario, tienen el parque tecnológico en este ámbito obsoleto y ahora verían una oportunidad. Los siguientes en adoptar la tecnología, la «mayoría tardía», serían «centros espejo», es decir, centros de nivel 3 donde hay servicio específico de oncología pero podrían introducir la tecnología en función de los resultados encontrados en servicios de hospitales que consideren de referencia donde ya estaría totalmente integrada. Por último, adoptarían la tecnología los centros más reticentes a su uso, aquellos que la utilizarían cuando ya se haya mostrado todo el programa principal de ensayos y los estudios se hayan finalizado .

10. Investigación en curso

La búsqueda de estudios disponibles que faciliten información sobre la tecnología se realizó en el sitio web clinicaltrials.gov. Se identificaron cinco estudios, que tienen por objetivo probar el dispositivo en grupos de pacientes con cáncer de mama, próstata y gastrointestinal. Todos ellos, en centros del Reino Unido.

El estudio PRIME (NCT02151097), dirigido a pacientes con cáncer de próstata, es un estudio observacional prospectivo que tiene por objetivo evaluar la utilidad de la CLI con el radiofármaco ^{18}F -colina en cirugías de prostatectomía para determinar los márgenes quirúrgicos negativos. El número de pacientes esperado es de treinta, pero actualmente solo se ha encontrado un artículo con los datos de los tres primeros pacientes.

En el área del carcinoma mamario, otro estudio de características similares (NCT02037269) se ha llevado a cabo para evaluar la detección de los márgenes en la escisión del cáncer de mama mediante la tecnología LightpathTM, utilizando en este caso ^{18}F -FDG y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como radiofármacos, pero los resultados finales no están publicados.

Otros dos estudios, el único registrado en relación con el área de cáncer gastrointestinal (CLIO-NCT02446379) y otro en el campo del cáncer de mama (NCT02151071), no llegaron a comenzar el reclutamiento de pacientes. Ambos tenían como objetivo correlacionar el estado de los márgenes quirúrgicos entre LightPathTM, Enlight^e e histopatología.

Por último, se encuentra en período de reclutamiento un ensayo clínico de cirugía de cáncer de mama (NCT02666079), que tiene planificado incluir a 170 mujeres candidatas a cirugía de cáncer de mama para comparar la tecnología CLI con la asistencia habitual en el contexto de una escisión local para el cáncer de mama. Los resultados se esperan para el año 2022.

^e Dispositivo que detecta partículas beta que todavía no ha recibido el marcado CE. Comercializado también por Lightpoint.

11. Puntos clave

La CLI es una tecnología emergente prometedora dentro del campo de la cirugía oncológica debido al impacto en salud que puede tener en los pacientes sometidos a cirugía oncológica.

A pesar de esto, se recomienda esperar a tener los resultados del ensayo clínico en marcha actualmente, que involucrará a un mayor número de pacientes y, por tanto, nos dará resultados de eficacia y seguridad

Se trata de una tecnología que precisa de un seguimiento continuado de la evidencia de la efectividad, para poder evaluar la posibilidad de ser introducida en la cartera general de servicios del Sistema Nacional de Salud en el futuro.

12. Referencias y fuentes consultadas

1. Grootendorst MR, Cariati M, Pinder S.E, Kothari A, Douek M, Hamed H, et al. Intraoperative Assessment of Tumor Resection Margins in Breast-Conserving Surgery Using 18F-FDG Cerenkov Luminescence Imaging: A first-in-Human Feasibility study. *J Nucl Med.* 2017;58:891-8.
2. Grootendorst MR, Cariati M, Kothati A, Tuch DS, Purushotham A, Cerenkov luminescence imaging (CLI) for image-guided cancer. *Clin Transl Imaging.* 2016;4:353-66.
3. Robertson R, Germanos MS, Li C, Mitchell GS, Cherry SR, Silva MD. Optical imaging of Cerenkov light generation from positron -emitting radiotracers. *Phys med Biol.* 2009; 54(16):N335-365.
4. Zhang X, Kuo C, Moore A, Ran C. In vivo Optical imaging of interscapular Brown adipose tissue with (18)F-FDG via Cerenkov luminescence imaging. *PLoS ONE.* 2013;8(4): e62007.
5. Hu H, Cao X, Kang F, Wang M, Lin Y, Liu M, et al. Feasibility study of novel endoscopic Cerenkov luminescence imaging system in detectin and quantifying gastrointestinal disease: first human results. *Eur Radiol.* 2015;25(6):1814-22.
6. Cerenkov luminescence imaging (CLI) per la valutazione intraoperatoria dei margini chirurgici. Roma: Agenas – Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali; 2016. Horizon Scanning report N°20.
7. Smith JA Jr. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted paraoscopy radical prostatectomy and open retroperitoneal radical prostatectomy. *J Urol.* 2007;178(6):2385-9; discussion 2389-90.
8. Eastham JA. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2003;170:2292-5.
9. Rick G. Obtaining Adequate Surgical Margins in Breast-Conserving Therapy for patient with Early-Stage breast cancer: Current Modalities and Future Directions. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2717-30.
10. Evans SM, Millar JL, Frydenberg M, Murphy DG, Davis ID, Spelman T, et al. Positive surgical margins: rate, contributing factors and impact on further treatment: findings from the Prostate Cancer Registry. *BJU Int.* 2014;114(5):680-90.
11. Revesz E. What are safe margins of resection for invasive and in situ. *Oncology Journal.* 2011.
12. McCahill. Variability in Recision Following breast Conservation Surgery. *JAMA.* 2012;307(5):467-75.

13. Jacobs L. Positive margins: the challenge continues for breast surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1271-2.
14. Tomaskovi I, Milici V, Tomi M, Ruzi B, Ulamec M. Impact of Positive Surgical Margins after Radical Prostatectomy on Disease Progression and Adjuvant Treatment in Pathologically Localized Prostate Cancer. *Coll Antropol.* 2015;39(3):697-700.
15. Iremashvili V, Lokeshwar DS, Soloway MS, Pelaez L, Umar SA, Manoharan M, et al. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(2):219-25.
16. De La Roca RL, Da Cunha IW, Bezerra SM, Da Fonseca FP. Radical prostatectomy and positive surgical margins: relationship with prostate cancer outcome. *Int Braz J Urol.* 2014;40(3):306-15.
17. Fu QY, Cui Y, Li XB, Chen P, Chen XY. Relevant risk factors for positive lateral margin after en bloc endoscopic submucosal dissection for early gastric adenocarcinoma. *J Dig Dis.* 2016;17(4):244-51.
18. Aurello P. Surgical management is microscopic positive resection margin after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review of gastric R1 management. *Anticancer Res.* 2014;34(11):6283-8.
19. Takenaka R. Risk factors associated with local recurrence of early after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2008;68(5):887-94.
20. Kim TK, Kim GH, Park DY, Lee BE, Jeon TY, Kim DH, et al. Risk factors for local recurrence in patients with positive lateral resection margins after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2015;29(10):2891-8.
21. Bickenbach KA, Gonen M, Strong V, Brennan MF, Coit DG. Association of positive transection margins with gastric cancer survival and local recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2663-8.
22. Liu , Ren G, Miao Z, Zhang X, Tang X, Han P, et al. Molecular Optical imaging with radioactive probes. *PLoS ONE.* 2010;5(3):e9470.
23. Rosenthal EL, Warram JM, Bland KI, ZinnKR. The status of contemporary image-guided modalities in oncologic surgery. *Ann Surg.* 2015;261(1):46-55.
24. St John ER, Al-Khudairi R, Ashrafian H, Athanasiou T, Takats Z, Hadjiminis DJ. Diagnostic Accuracy of Intraoperative Techniques for margin Assessment in Breast Cancer Surgery. *Ann Surg.* 2017;265:300-10.
25. Global Cancer Observatory. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2019 [consultat juliol 2019]. Disponible a: <http://gco.iarc.fr/>
26. Fernández de Larrea-Baz N, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, Gènova-Maleras R, Gil A, Pérez-Gómez B, et al. Burden of disease due to cancer in Spain. *BMC Public Health.* 2009;9:42.
27. INFORME DE LA COMISIÓN AL PARLAMENTO EUROPEO, AL CONSEJO, AL COMITÉ ECONÓMICO Y SOCIAL EUROPEO Y AL COMITÉ DE LAS REGIONES Aplicación de la Co-

- municación de la Comisión, de 24 de junio de 2009 «Acción contra el cáncer»: una asociación europea [COM(2009) 291 final] y segundo informe de aplicación de la Recomendación del Consejo sobre el cribado del cáncer, de 2 de diciembre de 2003 (2003/878/EC). EUR-Lex. European Union law. Disponible <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:52014DC0584>
28. REAL DECRETO 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE)
 29. Brix G, Nosske D, Lechel U. Radiation exposure of patients undergoing whole-body FDG-PET/CT examination: an Update pursuant to the new ICRP recommendation.. *Nuklearmedizin*. 2014;53(5):217-220.
 30. Heckathorne E, Dimock C, Dalhborg M. Radiation dose to surgical staff from positron-emitter-based localization and radiosurgery of tumors. *Health Phys*. 2008;95(29):220-6.
 31. Grootendorst MR, Kothari A, Cariati M, Hamed H, Douek M, Kovacs T, et al. Clinical feasibility of Cerenkov Luminescence Imaging (CLI) for intraoperative assessment of tumour excision margins and sentinel lymph node metastasis in breast-conserving surgery. *J Nucl Med*. 2017;58(6):891-8.
 32. Grootendorst MR, Purushotam A. Clinical feasibility of intraoperative 18F-FDG Cerenkov Luminescence Imaging in breast cancer surgery. *J Nucl Med*. 2015;56:3-13.
 33. Michel C, Freeman A, Jameson C, Waddington W, Tuch D, Harboe M, et al. Intra-operative margin detection using Cerenkov luminescence Imaging during radical prostatectomy – Initial results from the PRIME study. *Eur J Cancer*. 2015;51:S486.
 34. The lightpath™ Imaging System for intra-operative tumour assessment. National Institute for Health Research (NIHR); May 2016.
 35. Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Madrid: Portal Estadístico. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
 36. El 21 de las 457 operaciones de mama 2015 fueron mastectomías. Noticias de Navarra. <https://www.sespm.es/21-las-457-operaciones-cancer-mama-2015-fueron-mastectomias/>
 37. Catálogo Nacional de Hospitales 2016. Actualizado a 31 de diciembre de 2015. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

