

Identificación intraoperatoria fluorescente de células cancerosas

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



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



Identificación intraoperatoria fluorescente de células cancerosas

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2025

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco:
<https://www.katalogoak.euskadi.eus/katalogobateratua>

Edición: 1ª edición, junio de 2025

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Edita: Ministerio de Sanidad
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Costa, 12-14 - 48010 Bilbao

NIPO: 133-25-013-6 (Ministerio de Sanidad)

Identificación intraoperatoria fluorescente de células cancerosas. Mario Cesare Nurchis, Nora Ibargoyen-Roteta, Lorea Galnares-Cordero. Vitoria-Gasteiz. Ministerio de Sanidad / Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2025.

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-25-013-6 (Ministerio de Sanidad)

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

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

Para citar este informe:

Nurchis MC, Ibargoyen-Roteta N, Galnares-Cordero L. Identificación intraoperatoria fluorescente de células cancerosas. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2025. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.

Índice de autores/as

Cesare Nurchis, Mario. Health System and Service Research, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

Ibargoyen-Roteta, Nora. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF), Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Bilbao, España.

Galnares-Cordero, Lorea. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF), Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Bilbao, España.

Declaración de conflicto de intereses

Los/as autores/as declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación al presente estudio de investigación.

Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Cesare Nurchis, Mario (UCSC), Ibargoyen-Roteta, Nora (BIOEF-Osteba), Galnares-Cordero, Lorea (BIOEF-Osteba).

Documentación: Galnares-Cordero, Lorea (BIOEF-Osteba).

Gestión administrativa: Leunda-Iñurritegui, Anaitz (BIOEF-Osteba).

Edición y difusión: Leunda-Iñurritegui, Anaitz (BIOEF-Osteba) y Galnares-Cordero, Lorea (BIOEF-Osteba).

Autor/a para correspondencia

osteba@bioef.eus

Índice

Abreviaturas	9
Resumen estructurado	10
Laburpen egituratua	12
Structured abstract	14
I. Introducción y justificación	16
II. Objetivos	22
III. Metodología	23
III.1. Diseño del estudio y estrategia de búsqueda	23
III.2. Selección de estudios	23
III.3. Extracción y síntesis de datos	24
IV. Resultados	25
IV.1. Selección de los estudios	25
IV.2. Características de los estudios incluidos	26
IV.2.1. Eficacia del Sistema LumiSystemTM	26
IV.2.2. Seguridad del Sistema de Imagen LumiSystemTM	29
IV.2.3. Aspectos económicos, éticos, legales, organizativos y sociales	30
V. Discusión y conclusiones	31
Conclusiones	33
VI. Bibliografía	34
VII. Anexos	38
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	38
Anexo 2. Tablas de Evidencia	39

Abreviaturas

ADC	Adenocarcinoma
AUC-ROC	Área bajo la curva característica operativa del receptor (<i>area under the receiver operating characteristic curve</i>)
BE	Esófago de Barrett (<i>Barrett esophagus</i>)
DAG	Displasia de alto grado
DCIS	Carcinoma ductal in situ (<i>ductal carcinoma in situ</i>)
DVS	<i>Direct Visualization System</i>
E	Especificidad
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
INE	Instituto Nacional de Estadística
NCI	Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (<i>US National Cancer Institute</i>)
NMSC	Cáncer de piel no melanoma (<i>non-melanoma skin cancer</i>)
PCC	Marco población, concepto y contexto
PIB	Producto interior bruto
S	Sensibilidad
SNS	Sistema Nacional de Salud
T:N	Señal tumoral:normal
TVR	Tasa verdadera de negativos
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Resumen estructurado

Título: Identificación intraoperatoria fluorescente de células cancerosas.

Autores: Nurchis M C, Ibargoyen-Roteta N, Galnares-Cordero L.

Palabras clave: Lum Imaging System, Lumicell o Lum015

Fecha: 2025

Páginas: 48

Referencias: 30

Lenguaje: español, y resumen en castellano, euskera e inglés.

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Europa representa el 22,8 % de todos los casos de cáncer a nivel global y el 19,6 % de las defunciones causadas por esta enfermedad, a pesar de constituir solo el 9 % de la población mundial.

Los tipos más frecuentes de cáncer, en términos de incidencia en ambos géneros, son el cáncer de mama, el de pulmón y el colorrectal, clasificándose entre los cinco primeros en términos de mortalidad.

En los últimos años se han logrado progresos significativos en el ámbito de las herramientas para evaluar márgenes intraoperatorios en cirugías contra el cáncer. Entre estas innovaciones se encuentra el sistema de imágenes LumiSystemTM (Lumicell, Newton, MA), que ha surgido como un avance prometedor. Se trata de una tecnología basada en un agente inyectable que provoca que las células cancerosas se vuelvan fluorescentes, permitiendo así la identificación de los tejidos cancerosos y su posterior extracción.

Objetivos

Informar al Sistema Nacional de Salud, mediante la identificación de la evidencia disponible, sobre el sistema de imágenes LumiSystemTM en la práctica clínica para la identificación de células cancerosas.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión de alcance de la literatura existente para la identificación de estudios de evidencia sobre la evaluación de las imágenes LumiSystemTM. En julio de 2023 se lanzaron estrategias de búsqueda específicas, adaptadas a cada base de datos, utilizando como términos de búsqueda:

da las palabras específicas de la tecnología objeto de estudio: *lum imaging system* o *lumicell* o *lum015*.

Análisis económico: Sí **NO**

Opinión de Expertos: Sí **NO**

Resultados

Los estudios incluidos se llevaron a cabo entre 2015 y 2022 y todos se realizaron en EE.UU. El 78 % de los estudios se centró principalmente en el cáncer de mama, el 22 % en el sarcoma y el 10 % investigó el cáncer de páncreas, colorrectal y de esófago.

Ocho estudios (90 %) evaluaron la eficacia del sistema de imagen LumiSystemTM que se midió considerando la relación señal tumoral:normal promedio, la sensibilidad y la especificidad.

Por otra parte, seis estudios (67 %) investigaron la seguridad del sistema de imágenes LumiSystemTM. La seguridad se evaluó registrando la presencia de eventos adversos después de la inyección con LUM015.

Los estudios recuperados muestran que, aparentemente el procedimiento es seguro, siendo los efectos adversos descritos la tinción en la orina y un caso descrito de evento adverso grave que no se determina si es debido a la condición del/de la paciente o a la aplicación de la tinción. El resto de estudios no muestran eventos adversos destacables y señalan que la seguridad y tolerabilidad de la tecnología a las diferentes dosis empleadas fueron adecuadas.

Conclusiones

Según la evidencia disponible, el sistema de imágenes LumiSystemTM puede ser una herramienta efectiva y segura para la evaluación de márgenes intraoperatorios en la cirugía del cáncer.

Los estudios que se han identificado son de baja calidad, por lo que serían necesarios estudios mejor diseñados y con un mayor número de pacientes para que los datos fueran más convincentes.

También se considera necesario contar con datos y estudios que aporten cuáles son los aspectos organizativos, económicos, éticos y los valores y aspectos relacionados con los/las pacientes a tener en cuenta para informar y respaldar a los tomadores de decisiones sobre la implementación generalizada de esta novedosa tecnología en la práctica clínica.

Laburpen egituratua

Izenburua: Minbizi-zelulak ebakuntza barneko fluoreszentzia bidez identifikatzea.

Egileak: Nurchis MC, Roteta-Ibargoyen N, Galnares-Cordero L.

Gako-hitzak: Lum Imaging System, Lumicell o Lum015

Data: 2025

Orrialde-kopurua: 48

Erreferentziak: 30

Hizkuntza: Gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesaz.

Sarrera

Minbizia heriotza-kausa nagusietako bat da munduan. Munduko minbizi-kasu guztien % 22,8 Europan gertatzen dira, bai eta gaixotasun horrek eragindako heriotzen % 19,6 ere, nahiz eta munduko biztanleriaren % 9 baino ez izan.

Bi generoetako intzidentziari dagokionez, minbizi mota ohikoenak bularrekoa, biriketakoa eta kolon eta ondestekoa dira, eta lehenengo bost heriotza-eragileen artean sailkatzen dira.

Azken urteotan, aurrerapen esanguratsuak lortu dira minbiziaren aurkako kirurgietan ebakuntza barneko marjinak ebaluatzeko tresnen esparruan. Berrikuntza horien artean dago LumiSystemTM irudi-sistema (Lumicell, Newton, MA), zeina etorkizun handiko aurrerapen gisa sortu baita. Agente injektagarri batean oinarritutako teknologia bat da, minbizi-zelulak fluorescente bihurtzen dituena, minbizi-ehunak identifikatu eta, ondoren, erauzteko.

Helburuak

Osasun Sistema Nazionalari informazioa ematea minbizi-zelulak identifikatzeko praktika klinikoa LumiSystemTM irudi-sistema erabiltzeari buruz, eskura dagoen ebidentzia identifikatzu.

Metodología

Lehendik zegoen literatura berrikusi zen, LumiSystemTM irudien ebaluazioari buruzko ebidentzia-azterlanak identifikatzeko. 2023ko uztalean, bilaketa-estrategia espezifikoak abiarazi ziren, datu-base bakoitzera

egokituak, eta aztergai den teknologiako hitz espezifikoak erabili ziren bilaketa-termino gisa: *lum imaging system* edo *lumicell* edo *lum015*.

Analisi ekonomikoa: BAI (EZ)

Audituen iritzia: BAI (EZ)

Emaitzak

Barne hartutako azterlanak 2015 eta 2022 bitartean egin ziren, guztiak AEBn. Azterlanen % 78 nagusiki bularreko minbiziari buruzkoak, % 22 sarkomari buruzkoak eta % 10 pankreako, kolon eta ondesteko eta esofagoko minbiziari buruzkoak ziren.

Zortzi azterlanetan (% 90) LumiSystemTM irudi-sistemaren eraginkortasuna ebaluatu zen, tumore-seinalearen erlazioa kontuan hartuta: batez besteko normala, sentsibilitatea eta espezifikotasuna.

Bestalde, sei azterlanetan (% 67) LumiSystemTM irudi-sistemaren segurtasuna ikertu zuten. Segurtasuna ebaluatzen, LUM015 injekzioaren ondoren izandako gertaera kaltegarriak erregistratu ziren.

Berreskuratutako azterlanek erakusten dute, itxuraz, prozedura segurua dela, eta deskribatutako kontrako efektuak gernuko tindaketa eta gertaera kaltegarri larriko kasu bat dira, baina ez da zehazten pazientearen egoeragatik edo tindaketaren aplikazioagatik izan zen. Gainerako azterlanetan ez da gertaera kaltegarri nabarmenik aipatzen, eta adierazten dute erabilitako dosietan teknologiaren segurtasuna eta onargarritasuna egokiak izan zirela.

Ondorioak

Eskura dagoen ebidentziaren arabera, LumiSystemTM irudi-sistema tresna eraginkorra eta segurua izan daiteke minbiziaren kirurgian ebakuntza barneko marjinak ebaluatzen.

Identifikatu diren azterlanak kalitate gutxikoak dira, eta, beraz, hobeto diseinatutako azterketak beharko lirateke, paziente gehiagorekin, datuak fidagarriagoak izan daitezen.

Era berean, beharrezkotzat jotzen dugu azterlanak eta datuak edukitzea, jakiteko zein diren kontuan hartu beharreko antolaketaren, ekonomiaren eta etikaren arloko alderdiak, baita pazienteekin lotutako balioak ere, erabakiak hartzen dituztenei informazioa eta babesa emateko, praktika klinikoan teknologia berritzaile horren erabilera orokorra ezartzeari buruz.

Structured abstract

Title: Intraoperative fluorescence imaging for cancer cell identification.

Authors: Nurchis M C, Ibargoyen-Roteta N, Galnares-Cordero L.

Keywords: Lum Imaging System, Luminicell o Lum015

Date: 2025

Pages: 48

References: 30

Language: Spanish, with abstract in Spanish, Basque and English.

Introduction

Cancer is one of the leading causes of mortality worldwide. Notably, 22.8% of all cases of cancer are diagnosed and 19.6% of cancer-related deaths occur in Europe, despite the population of this continent representing only 9% of the world's total population. The most common types of cancer, in terms of incidence are breast, lung and colorectal cancer, these also being among the five leading causes of cancer deaths.

In recent years, significant progress has been made regarding tools to assess surgical margins intraoperatively in cancer surgery. These innovations include the LumiSystem™ (Luminicell, Newton, MA) imaging system, which has emerged as a promising advance. This technology is based on an injectable agent that makes cancer cells fluoresce, allowing cancer tissue to be identified and hence removed.

Objectives

To inform the Spanish National Health System, through gathering the evidence available on the LumiSystem™ imaging system for the identification of cancer cells in clinical practice.

Methodology

A scoping review of the scientific literature was conducted to identify studies assessing the LumiSystem™ imaging system. In July 2023, specific search strategies were employed, tailored to each database, using keywords related to the technology under study: *lum imaging system* or *luminicell* or *lum015*.

Economic analysis: YES **NO**

Expert opinion: YES **NO**

Results

The studies included were carried out between 2015 and 2022, all in the USA. Overall, 78% of studies focused on breast cancer, 22% on sarcoma and 10% on pancreas, colorectal or oesophageal cancer. Eight studies (90%) evaluated the efficacy of the LumiSystem™ imaging system, by measuring the mean tumour-to-normal signal ratios, sensitivity and specificity.

On the other hand, six studies (67%) analysed the safety of LumiSystem™. Safety was assessed by recording adverse events after the injection of LUM015.

The studies retrieved indicate that this system seems safe, the adverse effects described including urine staining and one case report of a serious adverse event which did not state whether it was due to the patient's condition or the use of the fluorescent dye. The other studies have not reported any notable adverse events and indicate good tolerability and safety of this technology using various different doses of fluorescent dye tested.

Conclusions

The available evidence shows that the LumiSystem™ imaging system may be an effective and safe tool in cancer surgery for evaluating surgical margins intraoperatively.

The studies identified are of low quality, and therefore, better-designed studies with larger sample sizes are needed to provide more robust data. There is also a need for information and studies that provide data on which organisational, economic, ethical and value issues, as well as patient-related factors, should be taken into account to inform and support decision-making concerning the widespread implementation of this novel technology in clinical practice.

I. Introducción y justificación

Según el Instituto Nacional del Cáncer (NCI por sus siglas en inglés) de EE. UU., el cáncer se define como un conjunto de enfermedades en el que las células anormales pueden dividirse y propagarse a los tejidos cercanos (1). Como sugiere esta definición, la enfermedad puede surgir en muchas partes del cuerpo, lo que da lugar a una variedad de tipos de cáncer y, en algunos casos, puede propagarse a otras partes del cuerpo a través de los sistemas sanguíneo y linfático.

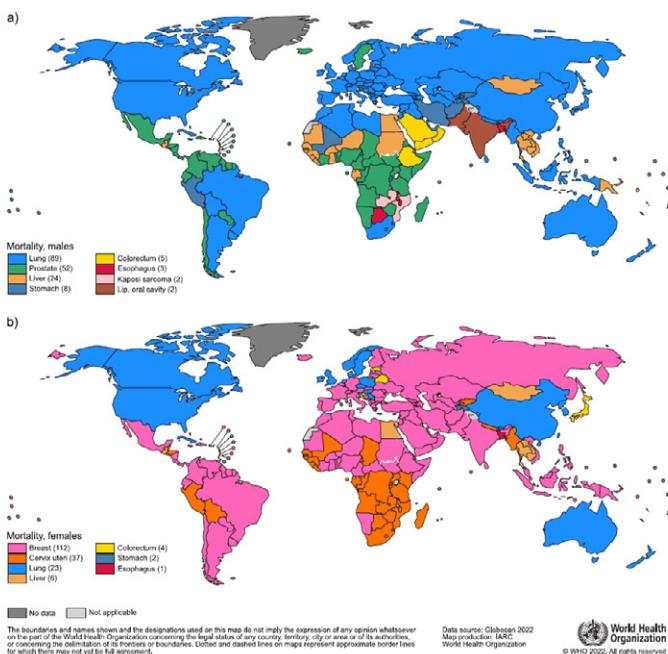
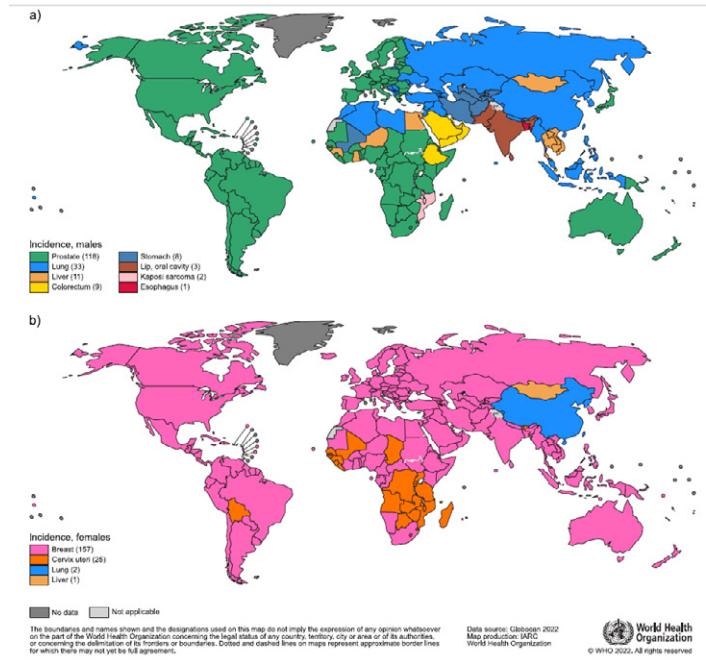
El cáncer es uno de los problemas sociales, de salud y económico más importante de este siglo, responsable a nivel mundial de al menos una de cada seis muertes (16,8 %), y de una de cada cuatro muertes por enfermedades no transmisibles (2). En la población de entre 30 a 69 años de edad, el cáncer se sitúa entre las primeras tres causas de muerte en la mayoría de los países del mundo (3) y se asocia a importantes costes macroeconómicos y sociales que varían según el tipo de cáncer, la geografía y el género (3).

En el estudio de Bray *et al.* (4), en el que se utiliza como base la actualización de las estimaciones de los datos de cáncer mundiales de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), se describe que en el año 2022, se registraron cerca de 20 millones de nuevos casos de cáncer, incluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC por sus siglas en inglés), y cerca de 9,7 millones de muertes debidas al cáncer (incluyendo NMSC).

A nivel mundial, en el año 2022 el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia fue el cáncer de pulmón (12,4 %), seguido por el cáncer de mama (11,6 %), el colorectal (9,6 %), el de próstata (7,3 %) y el cáncer de estómago (4,9 %). El cáncer de pulmón fue también la primera causa de muerte por cáncer, con una estimación de 1,8 millones de muertes (18,7 %), seguido por el cáncer colorrectal (9,3 %), el de hígado (7,8 %), el de mama (6,9 %) y el cáncer de estómago (6,8 %).

En mujeres, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado, así como la causa principal de muerte por cáncer, seguido por el cáncer de pulmón y el colorectal. En los hombres, en relación a los nuevos casos, el más frecuente es el cáncer de pulmón, seguido del cáncer de próstata y el colorectal, y en el caso de mortalidad, el cáncer de hígado y el colorectal.

Los siguientes mapas muestran la diversidad que existe entre las naciones en los tipos de cáncer que lideran los nuevos casos como las muertes, tanto en hombres como en mujeres.



Figuras 1 y 2. Obtenidas de Bray *et al.*, 2024

Al comparar la incidencia y la mortalidad por cáncer para ambos sexos en todo el mundo, se ha estimado que aproximadamente la mitad de los nuevos casos totales (49,2 %) y más de la mitad de las muertes por cáncer totales (56,1 %) ocurrirían en Asia, dado que la región tiene casi el 59,2 % de la población mundial. La mortalidad por cáncer en Asia y África es desproporcionada, teniendo en cuenta la tasa de incidencia correspondiente, lo que puede deberse a la presencia de tipos de cáncer de peor pronóstico y a un acceso limitado al diagnóstico y tratamiento en muchos de los países de los dos continentes. Europa representaría el 22,4 % de los casos de cáncer globales y el 20,4 % de las muertes por cáncer, a pesar de que solo tiene menos del 10 % de la población mundial (4).

Los datos del Observatorio Global de cáncer de 2022 señalaron que en Europa se registraron cerca de cinco millones de nuevos casos de cáncer y más de dos millones de muertes por cáncer, siendo los más importantes el cáncer de pulmón, el colorectal y el de mama (5).

En España, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2023 los tumores se situaron como primera causa de muerte, lo que supuso un 26,6 % del total de las defunciones, seguido de las enfermedades del sistema circulatorio (26,5 %). Por sexo, las enfermedades isquémicas del corazón fueron la primera causa de muerte entre los hombres (17 038 fallecidos), seguida del cáncer de bronquios y pulmón (16 503) y de las enfermedades cerebrovasculares (10 356). Sin embargo, entre las mujeres, las causas más frecuentes fueron la demencia (14 225 fallecidas), las enfermedades cerebrovasculares (12 817) y la insuficiencia cardiaca (11 258) (6).

Costes asociados al cáncer

En EE. UU. en 2017, se estimó que el gasto de la atención sanitaria relacionada con el cáncer fue de 161,2 mil millones de dólares (\$), con un gasto adicional de 30,3 mil millones de \$ atribuidos a pérdidas de productividad debido a la morbilidad, y 150,7 mil millones de \$ asociados a mortalidad prematura. Este impacto económico colectivo del cáncer representó aproximadamente el 1,8 % del producto interior bruto (PIB) del país. En la Unión Europea (UE), el gasto en atención sanitaria ascendió a 57,3 mil millones de euros (€), complementado por pérdidas de productividad por valor de 10,6 mil millones debido a la morbilidad, y cerca de 47,9 mil millones de € vinculados a la mortalidad prematura. Si se tiene en cuenta el coste de la atención informal, por un total de 26,1 mil millones, la carga total se elevó a 141,8 mil millones de €, equivalente al 1,07 % del PIB de la UE (7).

Esto pone de manifiesto el profundo desafío global que plantea el cáncer y, cuando se combina con la importante carga económica que supone, resulta evidente que el cáncer ejerce un impacto de gran alcance en las sociedades y los sistemas de atención sanitaria en todo el mundo.

Los costes directos incluyen los gastos asociados con el diagnóstico, el tratamiento y la atención a largo plazo. Estos gastos incluyen pruebas diagnósticas, cirugías, quimioterapia, radioterapia y cuidados de apoyo, entre otros. Los costes indirectos, por otro lado, abarcan el impacto económico de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer. Estos costes se manifiestan a través de la reducción de la productividad laboral debido a la enfermedad, la muerte prematura que conduce a la pérdida de años potenciales de ingresos y la tensión financiera que soportan los/las pacientes y sus familias.

Entre todos los tipos de cáncer, el traqueal, bronquial y el cáncer de pulmón imponen la carga económica más sustancial, alcanzando la cifra de 3,9 billones de \$ (referida al \$ como principal moneda de reserva a nivel mundial). Les siguen de cerca el cáncer de colon y recto, con un impacto económico de 2,8 billones, mientras que el cáncer de mama representa 2 billones. El cáncer de hígado y la leucemia también conllevan costos económicos significativos, ascendiendo a 1,7 y 1,6 billones de \$, respectivamente (3).

La importancia tanto epidemiológica como económica que tiene el cáncer enfatiza la necesidad no solo de la prevención primaria para cánceres específicos, sino también el papel fundamental de la prevención secundaria e incluso terciaria en el abordaje de algunos cánceres como el de mama o pulmón. Así, con la obtención de márgenes libres de tumor en la cirugía del cáncer se pretende evitar su progresión o recurrencia en personas que ya padecen la enfermedad o que presentan alto riesgo de que esto ocurra. En el caso del cáncer de mama ya existen técnicas para evaluar los márgenes de la cirugía en tiempo real, pero la eficacia de éstas es limitada, lo que lleva a una situación en la que hasta un 20-40 % de los/las pacientes que se someten a lumpectomías necesitan de un procedimiento quirúrgico secundario para abordar la existencia de márgenes positivos (8,9).

En la cirugía del cáncer, el enfoque específico puede variar según el tipo y la ubicación del cáncer. No obstante, algunos métodos tradicionales para la evaluación de los márgenes incluyen: la inspección visual y la palpación, mediante las cuales el personal de cirugía examina los márgenes quirúrgicos para identificar cualquier tejido tumoral visible o palpable (10); el análisis de sección congelada desde biopsia, para lo que se requiere la extracción de pequeñas muestras de tejido de los márgenes quirúrgicos que se congelan,

cortan, tiñen y examinan por especialistas en anatomía patológica (11); y la citología de impresión al tacto, que implica presionar el tejido resecado directamente sobre una lámina de vidrio para crear una impresión que luego se tiñe y se examina bajo un microscopio en busca de la presencia de células cancerosas en el margen (12).

Es preciso optimizar el exámen intraoperatorio de los márgenes y explorar nuevas técnicas que logren el mayor porcentaje de márgenes negativos.

Tecnología investigada: LumiSystemTM

En los últimos años se han logrado avances significativos en el ámbito de las herramientas de evaluación de márgenes intraoperatorios para la cirugía del cáncer. Entre estas innovaciones se encuentra el sistema LumiSystemTM, una tecnología de imagen guiada por fluorescencia que ha sido utilizado sobre todo en el tratamiento del cáncer de mama, con el potencial de mejorar los resultados y la calidad de la asistencia sanitaria. Este sistema ha sido aprobado por la FDA, en base a los datos obtenidos en un ensayo pivotal de fase 3 denominado INSITE (NCT03686215) (13), para los casos de cirugía de mama por lumpectomía (14).

Este sistema (ver Figura 3), desarrollado por Lumicell, consta de tres componentes:

- agente óptico de imagen patentado, denominado Lumisight (Peguliciana, LUM015),
- un dispositivo de imagen portátil para obtener imágenes de tejido intraoperatorias, denominado *Lumicell Direct Visualization System* (DVS por sus siglas en inglés), y
- un software para el análisis de imágenes que identifica la señal asociada con el cáncer residual en la pared de la cavidad (15).



Figura 3. Componentes de LumiSystemTM (obtenido de: <https://lumisystem.com/>)

En cuanto al agente óptico de imagen Lumisight (Pegulicianina, LUM015), se trata de un agente de imágenes fluorescentes activado por proteasas PEGiladas diseñado para ayudar al personal de cirugía en la identificación a tiempo real de tejido canceroso durante el procedimiento quirúrgico, lo que les permite tomar decisiones inmediatas respecto a la extensión de la resección requerida para lograr márgenes limpios (16). Este agente opera a nivel molecular, uniéndose selectivamente a las células cancerosas. Exhíbe fluorescencia cuando se expone a longitudes de onda específicas, lo que permite la visualización en tiempo real del tejido canceroso durante la cirugía. Su característica distintiva radica en su capacidad de unión selectiva, ya que se adhiere selectivamente a las células cancerosas mientras preserva el tejido sano. Esta unión selectiva, junto con imágenes en tiempo real, permite al personal de cirugía tomar decisiones inmediatas y precisas sobre la extensión de la resección requerida para lograr márgenes limpios. Se ha descrito que LUM015 ha presentado un perfil de seguridad favorable en estudios clínicos, lo que lo convierte en una opción segura y versátil para varios tipos de cáncer y procedimientos quirúrgicos (16,17).

II. Objetivos

El objetivo de este documento es informar al Sistema Nacional de Salud (SNS), mediante la recopilación de evidencia disponible, sobre el sistema LumiSystem™ en la práctica clínica para la identificación de células cancerosas.

III. Metodología

III.1. Diseño del estudio y estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una revisión de alcance de la literatura existente para la identificación de estudios de evidencia sobre la evaluación del sistema LumiSystemTM.

La búsqueda se realizó de acuerdo con el marco metodológico propuesto por Arksey y O’Malley (18) y las mejoras del Instituto Joanna Briggs (19). Además, se adoptaron las directrices para la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones sanitarias (PRISMA-ScR) (20) para establecer una estrategia de búsqueda integral necesaria para consultar las bases de datos electrónicas relevantes como MEDLINE, Embase, Web of Science y Scopus.

También se realizaron búsquedas en registros de ensayos clínicos (Central y clinicaltrials.gov).

En julio de 2023 se lanzaron cadenas de búsqueda específicas, adaptadas a cada base de datos, utilizando como términos de búsqueda las palabras específicas de la tecnología objeto de estudio: *lum imaging system* o *lumicell* o *lum015*.

La estrategia de búsqueda completa se presenta en el Anexo 1.

III.2. Selección de estudios

Se utilizó el marco Población, Concepto y Contexto (PCC) para establecer los criterios de elegibilidad.

En particular, se definieron como criterios de inclusión aquellos estudios que proporcionaron evidencia relacionada con pacientes oncológicos/as sometidos/as a cirugía por cáncer y que describieran el uso del sistema LumiSystemTM preferentemente frente a la atención habitual.

La búsqueda se limitó por idioma (publicaciones en inglés) .

Los artículos recuperados se incluyeron en una hoja de trabajo en línea. Después de eliminar duplicados, la primera ronda de selección, basada en títulos y resúmenes, así como la ronda de selección final, basada en textos completos, fueron llevadas a cabo por dos personas investigadoras de manera independiente, utilizando el sistema de selección Rayyan (21). Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión o consultando a una persona investigadora senior.

Además, se llevó a cabo un proceso de identificación de estudios adicionales relevantes que cumplieran con los criterios de inclusión examinando referencias bibliográficas y citas de forma manual.

III.3. Extracción y síntesis de datos

Para el proceso de extracción de datos se elaboró un formulario electrónico, mediante tablas descriptivas de los estudios identificados, que incluía la siguiente información: características del estudio (como autoría, país, año de publicación), diseño del estudio, objetivo principal, tipo de población y condición, tamaño de la muestra, tipo de intervención y comparador, resultados principales y limitaciones.

Además, se realizó una síntesis narrativa basada en los dominios del ámbito de la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) (problema de salud y uso actual de la tecnología, descripción y características técnicas, seguridad, efectividad clínica, costes y efectividad económica, análisis ético, aspectos organizativos, aspectos relacionados con el/la paciente y sociales, y aspectos legales), establecidos por el marco del Modelo CORE Model® de la Red Europea de ETS (EUnetHTA) (22) utilizando los resultados proporcionados por los estudios seleccionados.

IV. Resultados

IV.1. Selección de los estudios

La búsqueda inicial en las bases de datos y registros de ensayos proporcionó un total de 94 estudios. Después de eliminar duplicados, y llevar a cabo una revisión inicial en base a los títulos y resúmenes, se preseleccionaron 19 artículos, que fueron leídos a texto completo. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, el proceso final llevó a la inclusión de nueve de los estudios preseleccionados (17,23-29,30).

Los detalles sobre el proceso de selección de estudios se muestran en la Figura 4.

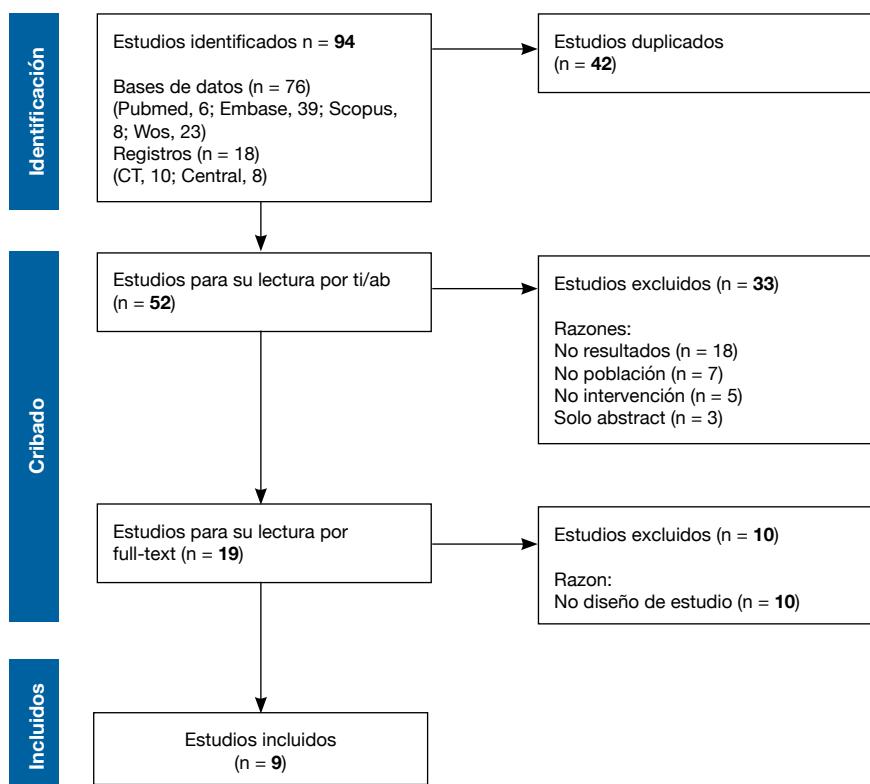


Figura 4. PRISMA. Diagrama de flujo del proceso de inclusión de estudios

IV.2. Características de los estudios incluidos

Los nueve estudios incluidos se llevaron a cabo entre 2015 y 2022. Todos se realizaron en EE. UU. El 78 % se centraron principalmente en el cáncer de mama, el 22 % en el sarcoma y el 10 % investigaron el cáncer de páncreas, colorrectal y de esófago.

La revisión exploratoria identificó que, entre los dominios de ETS mencionados anteriormente, los documentos recuperados se centraron principalmente en la evaluación de la eficacia y seguridad de LumiSystemTM.

Las tablas que resumen las características de los estudios incluidos se encuentran en el Anexo 2.

IV.2.1. Eficacia del Sistema LumiSystemTM

Ocho de los estudios incluidos (17, 23-29) (90 %) evaluaron la eficacia del sistema LumiSystemTM, teniendo en cuenta la relación señal tumoral:normal (T:N) promedio, la sensibilidad (S) y la especificidad (E) frente a los resultados de patología rutinaria. Entre estos estudios, cinco se centraron en el cáncer de mama (17, 23, 24, 28, 29); uno en el cáncer de mama y los sarcomas (25), otro estudio en el cáncer colorrectal y de esófago (26) y el último en el cáncer de páncreas (27).

Cáncer de mama

Smith *et al.* demostraron en un estudio pivotal en cáncer de mama publicado en 2018 (17) que el agente de imágenes LUM015 exhibía señales fluorescentes que diferenciaban eficazmente las regiones tumorales del tejido normal adyacente, independientemente de si las dosis administradas eran de 0,5 mg/kg o 1 mg/kg. Las relaciones promedio de señal T:N fueron de 4,70 y 4,22 a 0,5 mg/kg y 1 mg/kg, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis ($p = 0,54$). Se observó una fluorescencia elevada en diferentes tipos de cáncer de mama, como el cáncer invasivo con histología ductal, lobular y ductal y lobular mixta, así como el carcinoma ductal *in situ* (DCIS por sus siglas en inglés) puro. Cabe destacar que la relación señal T:N calculada fue menor para el DCIS puro y para los tumores invasivos asociados con DCIS extenso, probablemente debido al desafío de la evaluación de la señal en las regiones en las que el DCIS tiene menor diámetro. La capacidad para diferenciar el tumor del tejido sano circundante fue consistente, tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas,

y ésta se vio ligeramente afectada por la densidad mamaria, medida por mamografía.

En un resumen de congreso de 2016, Rai *et al.* (23) presentaron los resultados del sistema de imágenes LumiSystemTM para la detección intraoperatoria en tiempo real de tumores residuales en cáncer de mama, mostrando una S del 100 % y una E del 82 % en comparación con los resultados histopatológicos habituales. El valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) fueron del 52 % y del 100 %, respectivamente, para la detección de tumores ubicados en o cerca del margen (< 2 mm). No se registraron falsos negativos (FN), aunque sí falsos positivos (FP) en el 15 % de los márgenes evaluados.

Otro estudio reciente, realizado por Smith *et al.* en 2020 (24), confirmó la eficacia del sistema de imágenes LumiSystemTM en la identificación de tumores residuales en la cavidad de la lumpectomía en pacientes con cáncer de mama. La capacidad para detectar tumores mostró una S del 84 % y una E del 73 %, aunque hubo casos en los que ciertos tejidos no cancerosos mostraron señales fluorescentes elevadas.

En un ensayo clínico registrado de 2020 en cáncer de mama, Ferrer *et al.* (28) recopilaron datos de eficacia sobre el sistema de imágenes LumiSystemTM en la identificación de cáncer residual a la cavidad tumoral, mostrando una S del 69,3 % (IC del 95 %: 55,8–80,1%) y una E del 71,7 % (IC del 95 %: 68,5–74,7%) en su capacidad para predecir el cáncer residual dentro de la cavidad quirúrgica.

El estudio de Lanahan *et al.* en 2021 (29) mostró que la utilización del sistema de imágenes LumiSystemTM durante la cirugía demostró un rendimiento sólido en la detección de todos los tipos de cáncer de mama, independientemente del estado menopáusico o la densidad mamaria. En particular, cada tipo de tumor se diferenció de manera efectiva del tejido sano, mostrando relaciones de señal T:N promedio de 3,81 para el cáncer ductal invasivo, 3,91 para el cáncer lobular invasivo y 5,69 para el DCIS. En cuanto a la densidad mamaria, las relaciones T:N fueron de 4,45 para mamas no densas y 4,00 para mamas densas ($p = 0,59$), mientras que en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, las relaciones T:N fueron de 3,52 y 4,59, respectivamente ($p = 0,19$).

Cáncer de mama y sarcoma

En una ponencia de una conferencia en 2018, Lanahan *et al.* (25) demostraron la eficacia de LUM015 para distinguir el tumor del tejido normal

circundante, tanto en sarcoma como en cáncer de mama. La relación T:N fue de 4,3, tanto para el sarcoma como para el cáncer de mama.

Cáncer colorectal y de esófago

En 2018, Drew *et al.* (26) evaluaron la viabilidad y eficacia inicial de las sondas fluorescentes activables por catepsina para la detección molecular del cáncer colorrectal y de esófago.

En el caso del cáncer colorrectal, la intensidad de señal infrarroja fue notablemente mayor en comparación con el tejido normal adyacente. La administración de una dosis de 0,5 mg/kg resultó en un área bajo la curva ROC (AUC-ROC en inglés) de 0,72. Utilizando un umbral para la tasa verdaderos negativos (TVN) de 1,2, la S para el adenocarcinoma (ADC) fue del 48 %, mientras que la E alcanzó el 96 %. Cuando la dosis se aumentó a 1 mg/kg, el AUC-ROC mejoró significativamente, hasta un valor de 0,86. La S aumentó al 64 %, y la E fue del 87 %.

En el caso del cáncer de esófago, la intensidad de la señal mostró un patrón progresivo, aumentando secuencialmente desde el tejido esofágico normal hasta el esófago de Barrett (BE por sus siglas en inglés) no displásico, seguido por BE con displasia de alto grado (DAG) y, en última instancia, el ADC de esófago.

Cáncer de páncreas

En otro estudio preliminar realizado por Drew *et al* (27), mostraron que la aplicación de LUM015 a una dosis de 0,5 mg/kg en pacientes con cáncer de páncreas permitía la identificación efectiva del tejido del ADC pancreático, con una TVN media favorable de 2,1 y una AUC-ROC correspondiente de 0,87.

En la siguiente tabla se resumen los datos de S y E reportados en todos los estudios incluidos.

Estudio	Tipo de cáncer	S	E	VPP	VPN
Lanahan 2021	Mama	-	-	-	-
Ferrer 2020	Mama	69,3 % (IC 95 % de 55,8 a 80,1 %)	71,7 % (IC 95 % de 68,5 a 74,7 %)	-	-
Smith 2020	Mama	84 %	73 %		
Smith 2018	Mama	-	-		
Lanahan 2018	Mama y sarcoma	-	-		
Drew 2018 a	Adenocarcionoma colon Esófago	48 % (0,5 mg/Kg) 69 %(1 mg/Kg)	96 % (0,5 mg/Kg) 87 % (1 mg/Kg)		
Drew 2018 b	Páncreas	80 %	82 %		
Rai 2016	Mama	100 %	82 %	52 %	100 %
Whitley 2015	Mama	-	-	-	-

IV.2.2. Seguridad del Sistema de Imagen LumiSystemTM

Seis de los nueve estudios incluidos (22,24-25) (67 %) reportaron datos sobre la seguridad del sistema de imágenes LumiSystemTM, registrando la presencia de eventos adversos después de la inyección con LUM015.

Smith *et al.* en 2018 (24) informaron que no hubo eventos adversos graves y que solo un/a paciente experimentó hipertensión temporal durante la inducción de la anestesia y al despertar, probablemente no relacionada con LUM015 o la utilización de la sonda de imágenes. Después de la cirugía, todos/as los/las pacientes mostraron una coloración azul de su orina durante 24 horas, atribuible a la excreción del tinte LUM015. Las pruebas de sangre postoperatorias no revelaron hallazgos anormales relacionados con su participación en el estudio.

Drew *et al.* en 2018 (26) no observaron efectos adversos en los/las pacientes con cáncer colorrectal o de esófago incluidos/as en el ensayo. Los mismos autores, en otro estudio realizado el mismo año (26), tampoco observaron efectos adversos en pacientes con cáncer de páncreas.

El ensayo clínico de Ferrer *et al.* de 2020 (28) sólo observó una reacción adversa grave (0,43 %).

Lanahan *et al.* en 2021 (29) también señalaron que, después de la administración de LUM015, los/las pacientes experimentaron orina de color azul durante un período de 24 a 48 horas, sin observar otros efectos secundarios prevalentes. Además, entre aquellos/as que recibieron inyecciones de LUM015, no observaron variaciones clínicamente significativas en el recuento sanguíneo completo, la química sérica o las pruebas de función hepática al comparar las lecturas preoperatorias y postoperatorias en el período de tres a seis semanas.

Por último, Whitley *et al.* (30), que estudiaron la seguridad del sistema de imágenes LumiSystem™ en pacientes con sarcoma de tejidos blandos o cáncer de mama, demostraron que el LUM015 marcaba específicamente los tumores en pacientes humanos y que todas las tres dosis (0,5, 1 y 1,5 mg/kg) eran seguras y tolerables.

IV.2.3. Aspectos económicos, éticos, legales, organizativos y sociales

No se ha identificado información sobre los aspectos económicos, éticos, legales, organizativos y sociales en los estudios que han sido identificados en la literatura.

V. Discusión y conclusiones

En este informe se presenta el resumen de la evidencia que se ha identificado sobre la eficacia y seguridad del sistema de imágenes LumiSystemTM en la identificación fluorescente intraoperatoria de células cancerosas.

La idea es que en principio, esta tecnología puede proporcionar una ventaja importante a la hora de establecer unos márgenes quirúrgicos seguros frente al uso único del criterio clínico, que puede aumentar o reducir el tejido y los márgenes quirúrgicos a eliminar sin otro argumento que el de la experiencia. Por ello, uno de los primeros aspectos que se debieran considerar es la seguridad del procedimiento.

Los estudios identificados señalan que el procedimiento es seguro. No se describen eventos adversos reseñables a excepción de la tinción de la orina. Uno de los estudios recoge un evento adverso grave (prevalencia de 0,43 %) (28), aunque no se especifica si éste se debe a la condición del/de la paciente o a la tinción empleada. El resto de estudios no registraron ningún evento reseñable. Por ello señalan que la seguridad y tolerabilidad de la tecnología son adecuadas a las diferentes dosis empleadas. En este contexto, cabe señalar que el tamaño de los estudios identificados es pequeño en general, y que sería de interés que todos los estudios recogieran los eventos adversos que se producen.

De los nueve estudios identificados, son cinco los que proporcionan datos sobre la S y la E de la tecnología, comparando los resultados con los obtenidos en el análisis histopatológico de los márgenes analizados. El resto de estudios proporcionan datos sobre la relación de la señal fluorescente entre el tumor y el tejido normal.

Cabe señalar que en cuanto a los datos de S y E, los estudios que reportan estos datos los obtienen comparando los resultados con los del análisis histopatológico de los márgenes quirúrgicos extraídos. Se trata, por lo tanto, de una comparación de máximos. Por ello, lo que además sería de interés conocer es si el uso de esta tecnología frente a la práctica habitual aumenta la S y la E a la hora de determinar con seguridad los márgenes que habría que eliminar en la cirugía. El criterio seguido para eliminar los márgenes podría ser más o menos conservador en función de la patología a estudio y de la tipología de las células malignas. Lo más deseable sería que la S fuera del 100 % para evitar que una célula se propague, especialmente en patologías malignas agresivas y que la E fuera lo más alta posible, sobre todo

cuando estamos hablando de tejidos y órganos que son funcionalmente necesarios e insustituibles.

Los datos de los estudios identificados son eterogéneos. Así, por ejemplo, se ha descrito que en el cáncer de mama, la S oscilaba entre aproximadamente el 69,3 % (26) y el 100 % (21), y que la E también es variable entre estudios. En el caso particular del cáncer de mama, algunos estudios analizaron si la densidad de la mama o el estado menopáusico podían influir los resultados, sin observar finalmente diferencias en los resultados entre los diferentes subgrupos (17, 29).

Por ello, uno de los aspectos que sería deseable analizar, teniendo en cuenta que se trata aparentemente de un procedimiento seguro, es si las dosis podrían ajustarse en función del tipo de tumor y así poder hacer un balance más ajustado entre el riesgo de malignidad y el riesgo de eliminar tejido funcional. En el estudio preliminar con pacientes con cáncer de colon (26), se observa que la S de la tecnología aumenta cuando se usa una dosis de 1 mg/kg frente a una dosis de 0,5 mg/kg, de un 48 % a un 69 %, lo que podría apoyar esta hipótesis. Por otro lado, también se considera de interés conocer si existe una relación entre la fluorescencia emitida y el grado de malignidad, puesto que así se podrían discriminar aquellas células con un potencial de malignidad más alto.

Por último, cabe señalar que la FDA aprobó el uso de esta tecnología en pacientes con cáncer de mama sometidas a lumpectomía, y que todos los estudios que se han identificado fueron realizados en EE. UU. Este dato podría no tener influencia sobre los resultados descritos, aunque la S y E de la tecnología podrían verse influidos por el grado de *expertise* de los profesionales sanitarios.

Novedades

Según la evidencia disponible, el sistema de imágenes LumiSystem™ puede ser una herramienta efectiva y segura para la evaluación de los márgenes intraoperatorios en la cirugía del cáncer, aunque la evidencia se extrae de un número pequeño de estudios y de pequeño tamaño muestral.

Limitaciones y Fortalezas

Los estudios que se han recuperado son de baja calidad.

El tipo de estudio mayormente utilizado puede ser fuente de sesgos potenciales, lo que resulta en hallazgos altamente cuestionables.

Los estudios primarios incluidos presentan debilidades metodológicas, como tamaños de muestra extremadamente pequeños, falta de aleatorización y poca inferencia estadística.

Conclusiones

Las conclusiones del análisis de la evidencia realizado son las siguientes:

- La evidencia, aunque de baja calidad, sugiere que la utilización del sistema de imágenes LumiSystemTM tiene una alta sensibilidad para identificar tejido tumoral en los márgenes quirúrgicos, sobre todo en el caso de la lumpectomía en el cáncer de mama, que es la indicación más frecuentemente estudiada.
- Un estudio piloto en cáncer de páncreas sugiere que la dosis puede tener un impacto en la sensibilidad del sistema, por lo que serían necesarios estudios sobre la posibilidad de utilizar diferentes dosis en función del tipo de cáncer del que se trata y del grado de malignidad que presenta.
- Los datos de seguridad de los estudios identificados sugieren que la tecnología es segura. Sin embargo, no todos los estudios reportan estos datos y éstos provienen de pocos estudios y de pequeño tamaño en general, por lo que en futuros estudios se debería prestar mayor atención a este respecto.
- Se requieren estudios primarios adicionales para llevar a cabo ensayos clínicos científicamente sólidos con el fin de proporcionar evidencia precisa y actualizada sobre la efectividad y seguridad del sistema de imágenes LumiSystemTM, así como la posibilidad de adecuar las dosis en función del tipo de cáncer y de su malignidad para obtener resultados más fiables y precisos.
- Se necesitan estudios que reporten el impacto de la técnica en aspectos organizativos y económicos, cuestiones éticas y el valor para los pacientes para informar y respaldar a los tomadores de decisiones sobre la implementación generalizada de esta novedosa tecnología en la práctica clínica.

VI. Bibliografía

1. NCI Dictionaries. Dictionary of Cancer Terms (accedido el 19 de noviembre de 2024). Disponible en; <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cancer>
2. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The everincreasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer.* 2021;127(16):3029-3030. doi:10.1002/cncr.33587
3. Chen S, Cao Z, Prettmann K, et al. Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050. *JAMA Oncol.* 2023;9(4):465-472. doi:10.1001/jamaoncol.2022.7826
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
5. Who Europe Region (Euro). The Global Cancer Observatory. Globocan 2022 (version 1.1.-08.02.2024. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/994-who-europe-euro-fact-sheet.pdf>
6. Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte Año 2023. Datos provisionales. INE. Nota de prensa. 26 de junio de 2024. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/pEDCM2023.htm#:~:text=La%20tasa%20bruta%20de%20mortalidad,8%2C1%25%20menos>).
7. Cancer Atlas. Disponible en: https://canceratlas.cancer.org/wp-content/uploads/2019/09/CA3_TheEconomicBurdenofCancer.pdf. 2019.
8. Wang K, Ren Y, He J. Cavity Shaving plus Lumpectomy versus Lumpectomy Alone for Patients with Breast Cancer Undergoing Breast-Conserving Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017 Jan 3;12(1):e0168705. doi: 10.1371/journal.pone.0168705.
9. Corsi F, Sorrentino L, Bonzini M, Bossi D, Truffi M, Amadori R, Nebuloni M, Brillat B, Mazzucchelli S. Cavity Shaving Reduces Involved Margins and Re-interventions Without Increasing Costs in Breast-Conserving Surgery: A Propensity Score-Matched Study. *Ann Surg Oncol.* 2017 Jun;24(6):1516-1524. doi: 10.1245/s10434-017-5774-x.
10. Barroso EM, Aaboubout Y, van der Sar LC, Mast H, Sewnaik A, Hardillo JA, Ten Hove I, Nunes Soares MR, Ottevanger L, Bakker Schut TC, Puppels GJ, Koljenović S. Performance of Intraoperative Assessment of Resection Margins

- in Oral Cancer Surgery: A Review of Literature. *Front Oncol.* 2021 Mar 30;11:628297. doi: 10.3389/fonc.2021.628297.
11. Garcia MT, Mota BS, Cardoso N, Martimbiano ALC, Ricci MD, Carvalho FM, Gonçalves R, Soares Junior JM, Filassi JR. Accuracy of frozen section in intraoperative margin assessment for breast-conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Mar 18;16(3):e0248768. doi: 10.1371/journal.pone.0248768.
 12. Pradipta AR, Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, Noguchi S, Tanaka K. Emerging Technologies for Real-Time Intraoperative Margin Assessment in Future Breast-Conserving Surgery. *Adv Sci (Weinh).* 2020 Mar 17;7(9):1901519. doi: 10.1002/advs.201901519.
 13. FDA approves imagin drug to assist in detection of cancerous tissue following lumpectomy. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-imaging-drug-assist-detection-cancerous-tissue-following-lumpectomy.04/17/2024>.
 14. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT03686215, Investigation of Novel Surgical Imaging for Tumor Excision (INSITE). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03686215>
 15. Mito JK, Ferrer JM, Brigman BE, Lee CL, Dodd RD, Eward WC, Marshall LF, Cuneo KC, Carter JE, Ramasunder S, Kim Y, Lee WD, Griffith LG, Bawendi MG, Kirsch DG. Intraoperative detection and removal of microscopic residual sarcoma using wide-field imaging. *Cancer.* 2012 Nov 1;118(21):5320-30. doi: 10.1002/cncr.27458.
 16. Whitley MJ, Cardona DM, Lazarides AL, Spasojevic I, Ferrer JM, Cahill J, Lee CL, Snuderl M, Blazer DG 3rd, Hwang ES, Greenup RA, Mosca PJ, Mito JK, Cuneo KC, Larrier NA, O'Reilly EK, Riedel RF, Eward WC, Strasfeld DB, Fukumura D, Jain RK, Lee WD, Griffith LG, Bawendi MG, Kirsch DG, Brigman BE. A mouse-human phase 1 co-clinical trial of a protease-activated fluorescent probe for imaging cancer. *Sci Transl Med.* 2016 Jan 6;8(320):320ra4. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0293.
 17. Smith BL, Gadd MA, Lanahan CR, Rai U, Tang R, Rice-Stitt T, Merrill AL, Strasfeld DB, Ferrer JM, Brachtel EF, Specht MC. Real-time, intraoperative detection of residual breast cancer in lumpectomy cavity walls using a novel cathepsin-activated fluorescent imaging system. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Sep;171(2):413-420. doi: 10.1007/s10549-018-4845-4.
 18. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8(1):19–32. doi:10.1080/1364557032000119616.
 19. Peters M, Godfrey C, McInerney P, Soares C, Khalil H, Parker D. The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI Scoping Reviews. In: Adelaide, SA Australia: The Joanna Briggs Institute; 2015: <http://joannabrigs.org>

- ggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v1.pdf.
20. Tricco, AC, Lillie, E, Zarin, W, O'Brien, KK, Colquhoun, H, Levac, D, Moher, D, Peters, MD, Horsley, T, Weeks, L, Hempel, S et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-473. doi:10.7326/M18-0850.
 21. Harrison H, Griffin SJ, Kuhn I, et al.: Software tools to support title and abstract screening for systematic reviews in healthcare: an evaluation. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):7. doi: 10.1186/s12874-020-0897-3.
 22. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); 2016. Available from www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
 23. Rai, U., Tang, R., Plichta, J., Merrill, A., Rice-Stitt, T., Gadd, M., Specht, M., Brachtel, E., Smith, B. Feasibility of the LUM Imaging System for Real-Time, Intraoperative Detection of Residual Breast Cancer in Lumpectomy Cavity Margins. 2016 Annual Meeting Official Proceedings, Volume XVII. *Ann Surg Oncol.* 2016 Apr;23 Suppl 3:277-466. doi: 10.1245/s10434-016-5195-2.
 24. Smith BL, Lanahan CR, Specht MC, Kelly BN, Brown C, Strasfeld DB, Ferrer JM, Rai U, Tang R, Rice-Stitt T, Biernacka A, Brachtel EF, Gadd MA. Feasibility Study of a Novel Protease-Activated Fluorescent Imaging System for Real-Time, Intraoperative Detection of Residual Breast Cancer in Breast Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2020 Jun;27(6):1854-1861. doi: 10.1245/s10434-019-08158-1.
 25. Lanahan, C., Specht, MC., Gadd, MA., Brigman, B., Kirsch, D., Chan, AT., Drew, DA., Tang, R., Strasfeld, D., Brachtel, E., Smith, BL. Use of a Cathepsin-Activatable Fluorescent Agent to Rapidly Distinguish Tumor Versus Normal Tissue in Multiple Tumor Types. Society of Surgical Oncology 71st Annual Cancer Symposium. *Ann Surg Oncol.* 2018 March;25 Suppl 1: 1-230. doi: 10.1245/s10434-018-6349-1.
 26. Drew, D., Zerjav, D., Schuck, M., Jovani, M., Joshi, A., Ferrer, J., Misdraji, J., Brugge, W., Colizzo, F., Forcione, D., Morse, C., Nishioka, N., Rattner, D., Berger, D., Bass, A., Fuchs, C., Mahmood, U., Chan, A. Tu1963-Feasibility, Safety, and Initial Efficacy of Cathepsinactivatable Fluorescent Probes for Molecular Detection of Colorectal and Esophageal Neoplasia. *Gastroenterology* 2018 Vol. 154 Issue 6 Supplement 1 Pages S-440. doi: 10.1016/S0016-5085(18)33566-2.
 27. Drew, D., Zerjav, D., Schuck, M., Jovani, M., Joshi, A., Ferrer, J., Misdraji, J., Brugge, W., Colizzo, F., Forcione, D., Morse, C., Nishioka, N., Rattner, D., Berger, D., Bass, A., Fuchs, C., Mahmood, U., Chan, A. Sa1992-Feasibility, Safety, and Initial Efficacy of Cathepsinactivatable Fluorescent Probes for Molecular Detection of pancreatic adenocarcinoma micrometastases. *Gastroen-*

- teriology 2018 Vol. 154 Issue 6 Supplement 1 Pages S-1066. doi: 10.1016/S0016-5085%2818%2931728-1.
28. Ferrer J, Carr D, Blumencranz P, Dekhne N, Wapnir I, Hunt K, Gold L, Valente S, Beitsch P, Dyess D, Hwang S, Clark L, Lesnikoski BA, Chagpar A, Karp S, Schlossberg B, Madden S, Chang M, Smith K, Strasfeld D, Lee WD, Smith B. Results from the expansion into multiple institutions for training in the use of the LUM imaging system for intraoperative detection of residual cancer in the tumor bed of female subjects with breast cancer clinical trial. Proceedings of the 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2019. Cancer Res 2020;80(4 Suppl):Abstract nr P1-20-06. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS19-P1-20-06
 29. Lanahan CR, Kelly BN, Gadd MA, Specht MC, Brown CL, Hughes KS, Tang R, Rai U, Brachtel EF, Rice-Stitt T, Smith BL. Performance of a novel protease-activated fluorescent imaging system for intraoperative detection of residual breast cancer during breast conserving surgery. Breast Cancer Res Treat. 2021 May;187(1):145-153. doi: 10.1007/s10549-021-06106-w.
 30. Whitley, MJ., Cardona, DM., Blazer, DG., Hwang, E., Greenup, RA., Mosca, PJ., Cahill, J., Mito, JK., Cuneo, FC., Larrier, N., O'Reilly, E., Spasojevic, I., Riedel, RF., Eward, WC., Griffith, LG., Bawendi, MG., Kirsch, DG., Brigman, BE. A Phase I Clinical Trial of LUM015: A Protease-activated Fluorescent Imaging Agent to Detect Cancer during Surgery. Abstracts of the Society of Surgical Oncology 68th Annual Cancer Symposium, March 25-28, 2015, Houston, Texas. Ann Surg Oncol. 2015 Feb;22 Suppl 1:1-198. doi: 10.1245/s10434-015-4372-z.

VII. Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Fecha de búsqueda: julio 2023

Medline, vía Pubmed

#1 Search: “lum Imaging system”[Title/Abstract]
OR lumicell[Title/Abstract] OR lum015[Title/Abstract] **6**

Embase, vía OvidWeb

1 (“lum Imaging system” or lumicell or lum015).ab,ti. **39**

Scopus

1 TITLE-ABS-KEY (“lum imaging system” OR lumicell
OR lum015) **8 results**

WoS

1 “lum imaging system” OR lumicell OR lum015 (Title)
or “lum imaging system” OR lumicell OR lum015 (Abstract)
or “lum imaging system” OR lumicell OR lum015 (Topic) **23**

Central

#1 (“lum imaging system” OR lumicell OR lum015):ti,ab,kw **8**

ClinicalTrials.gov

“lum imaging system” OR lumicell OR lum015 **10**

Anexo 2. Tablas de Evidencia

Autor/a, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Tamaño muestral	Intervención	Resultados / Desenlaces	Comentarios
Lanahan CR, 2021, USA	Estudio de cohorte observacional prospectivo	Evaluar el rendimiento del sistema de imágenes LUM en pacientes y tipos de tumores de mama y evaluar su impacto en la evaluación histopatológica y el flujo de trabajo preoperatorio e intraoperatorio.	Cancer de mama: 1. Cáncer de mama invasivo y DCIS: 56,4 % 2. DCIS puro: 25,4 % 3. Cáncer ductal invasivo y lobular: 9,1 % 4. Cáncer lobular puro: 9,1 % Edad media: 60 (44-79)	55	LUM015	<p>Todos los tipos de tumores se distinguieron del tejido normal, con relaciones medias T:N de 3,81 a 5,69.</p> <p>Las proporciones T:N fueron 4,45 en mamas no densas y 4,00 en mamas densas ($p = 0,59$) y 3,52 en mujeres premenopáusicas y 4,59 en mujeres posmenopáusicas ($p = 0,19$). LUM015 no afectó la histopatología ni las pruebas de receptores tumorales.</p> <p>La señal de LUM015 fue estable in vivo al menos 6,5 h tras la inyección y ex vivo al menos 4 h después de la escisión.</p>	<p>1. Sin autorización</p> <p>2. Tamaño de muestra pequeño</p> <p>3. No se incluyen pros</p>

Autor/a, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Tamaño muestral	Intervención	Resultados / Desenlaces	Comentarios
Ferrer J, 2020, USA	Ensayo clínico NCT. Versión 21 (06/04/2021)	Recopilar datos de seguridad y eficacia de un sistema de imágenes intraoperatorio, el LUM Imaging System, para identificar cáncer residual en el lecho tumoral de pacientes femeninas con cáncer de mama.	Cáncer de mama Edad media: 62 años (DE 9,8)	234	LUM015	La S y E del sistema de imágenes LUM para predecir el cáncer residual en la cavidad fue de 69,3 (IC 95 % 55,8 – 80,1) y 71,7 (IC 95 % 68,5 – 74,7), respectivamente. Sólo se observó una reacción adversa grave (0,43 %).	1. Sin aleatorización

Autor/a, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Tamaño muestral	Intervención	Resultados / Desenlaces	Comentarios
Smith BL, 2020, USA	Estudio de cohorte observacional	Describir los resultados de un estudio de viabilidad del sistema de imágenes LUM para la detección intraoperatoria de tumores residuales durante la cirugía de lumpectomía por cáncer de mama.	Cáncer de mama: 1. Cáncer de mama invasivo y DCIS: 55 % 2. DCIS puro: 27 % 3. Cáncer lobular puro: 11 % 4. Cáncer ductal invasivo y lobular: 7 % Edad media: 59 (44-79)	45	LUM015	Todos subtipos de cáncer de mama se pueden distinguir del tejido normal adyacente. El agente LUM015 y el sistema de imágenes LUM permiten rápida identificación del tumor residual en la cavidad de la tumorectomía de pacientes con cáncer de mama y pueden reducir las tasas de márgenes positivos. La S y E para todas las cavidades fue del 84 % y 73 %, respectivamente.	1. Sin aleatorización 2. Tamaño de muestra pequeño 3. Metodología estadística débil 4. No se incluyen pros

Autor/a, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Tamaño muestral	Intervención	Resultados / Desenlaces	Comentarios
Smith BL, 2018, USA	Estudio de cohorte observacional	Evaluar el sistema de imágenes LUM para la detección intraoperatoria en tiempo real de tumor residual.	Cancer de mama: 1. Cáncer de mama invasivo y DCIS: 73 % 2. DCIS puro: 27 % Edad media: 34-65	15	LUM015	<p>Las proporciones medias de señal de tumor a normal fueron $4,70 \pm 1,23$ con 0,5 mg/kg y $4,22 \pm 0,9$ con 1,0 mg/kg ($p = 0,54$).</p> <p>El tumor se distinguió del tejido normal en mujeres pre y posmenopáusicas y las lecturas no se vieron afectadas por la densidad mamaria.</p> <p>El sistema de imágenes LUM permite la identificación rápida de tumores residuales en la cavidad de lumpectomía de pacientes con cáncer de mama.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin aleatorización 2. Tamaño de muestra pequeño 3. No se incluyen pros

Autor/a, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Tamaño muestral	Intervención	Resultados / Desenlaces	Comentarios
Laranahan CR, 2018, USA	Presentación a congreso	Evaluar el Sistema de imágenes LUM para la detección de neoplasias malignas en sarcoma, mama, esofago, y muestras colorrectales y de páncreas.	Sarcoma y cancer de mama.	12 (sarcoma) 34 (mama)	LUM015	Las proporciones de señal entre tumor y tejido normal para los sarcomas fueron de $4,3 \pm 2,4$. Las relaciones de señal entre tumor y tejido normal fueron de $4,3 \pm 3,2$ para el cáncer de mama.	1. Alto riesgo de sesgo debido al diseño del estudio

Autor/a, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Tamaño muestral	Intervención	Resultados / Desenlaces	Comentarios
Drew DA, 2018, USA	Presentación a congreso	Evaluar la viabilidad, seguridad y eficacia inicial de sondas fluorescentes activables por catepsina para la detección molecular de neoplasia colorrectal y esofágica.	Cáncer colorrectal y de esófago	9	LUM015	<p>En el cáncer colorrectal, la intensidad de señal infrarroja fue significativamente más brillante en comparación con el tejido normal.</p> <p>La dosis de 0,5 mg/kg dio como resultado un AUC-ROC de 0,72. Con un umbral de TNR de 1,2, la S fue del 48 % y E del 96 %. Con dosis de 1 mg/kg, el AUC-ROC mejoró a 0,86. Con un umbral de TNR de 1,2, la S mejoró al 64 % y la E del 87 %.</p> <p>Para el cáncer de esófago, la intensidad de la señal aumentó progresivamente de tejido esofágico normal, BE no displásico, BE con DAG y AC de esófago.</p> <p>Para los nueve pacientes, no se observaron eventos adversos.</p>	

Autor/a, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Tamaño muestral	Intervención	Resultados / Desenlaces	Comentarios
Drew DA, 2018, USA	Presentación a congreso.	Evaluar la viabilidad, seguridad y eficacia inicial de sondas fluorescentes activables por catépsina para la detección molecular de micrometástasis de AC de páncreas.		5	LUM015	<p>La administración de LUM015 a una dosis de 0,5 mg/kg dio como resultado una buena detección del tejido de AC de páncreas (TNR media = 2,1; [AUC-ROC] = 0,87).</p> <p>No se observaron eventos adversos.</p> <p>La S fue del 80% y la E del 82 %, correspondiente a un ratio de TNR de 1,33.</p>	<p>1. Alto riesgo de sesgo debido al diseño del estudio</p> <p>2. Tamaño de muestra extremadamente pequeño</p>
Rai U, 2016	Presentación a congreso		Cáncer de mama Edad media: 64 (48-78)	39	LUM015		<p>El sistema LUM mostró una S del 100 %, una E del 82 %, un VPP del 52 % y un VPN del 100 % para la detección de tumores en el margen o cerca de él (<2 mm).</p> <p>No hubo resultados FN, pero se observaron lecturas FP en el 15 % de los márgenes.</p>

Autor/a, año, lugar	Tipo estudio	Objetivo	Población / condición evaluada (enfermedad)	Tamaño muestral	Intervención	Resultados / Desenlaces	Comentarios
Whitley MJ, 2015, USA	Presentación a congreso	Evaluar la seguridad de LUM015 en pacientes humanos con cancer.	Sarcoma de tejidos blandos Cáncer de mama	12 (sarcoma) 3 (mama)	LUM015	LUM015 marca específicamente tumores en pacientes humanos y las tres dosis fueron seguras y tolerables.	1. Alto riesgo de sesgo debido al diseño del estudio 2. Tamaño de muestra pequeño

