



Horizon Scanning report No. 20

**Cerenkov luminescence imaging (CLI)  
per la valutazione intraoperatoria  
dei margini chirurgici**

**Giugno 2016**



## Metodi

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, è un ente pubblico per la promozione dell'innovazione e dello sviluppo nella sanità Italiana e svolge un servizio di Early Awareness and Alert (EAA) sulle tecnologie sanitarie attraverso attività di Horizon Scanning (HS).

Agenas rappresenta il nodo centrale della RIHTA, Rete Italiana per l'Health Technology Assessment. Le attività di HS e HTA sviluppate da Agenas sono svolte con il contributo di Regioni, Province Autonome e Agenzie Regionali di Sanità Pubblica.

L'Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Puglia e la Regione del Veneto sono membri RIHTA e collaborano allo sviluppo di progetti di HTA condivisi.

L'intero processo di HS e i metodi adottati per ciascuna delle fasi del processo sono descritti dettagliatamente sul portale [www.agenas.it](http://www.agenas.it)

*Il presente documento deve essere citato come:*

Migliore A, Cavazzana A, Graps EA, Paone S. Cerenkov luminescence imaging (CLI) per la valutazione intraoperatoria dei margini chirurgici. Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Roma, Giugno 2016.

Ogni riproduzione del documento o di parte dello stesso è vietata. Il contenuto intellettuale del documento è di proprietà di Agenas.

*Informazioni sul contenuto possono essere richieste presso:*

Agenas – Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali  
Area Funzionale Innovazione, sperimentazione e sviluppo  
Via Piemonte, 60 – 00187 Roma  
e-mail: [hta@agenas.it](mailto:hta@agenas.it)

## Limitazioni

Il presente documento è basato su informazioni disponibili al momento delle ricerche e non contiene riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia oggetto di valutazione. Le considerazioni sull'efficacia, la sicurezza o la costo-efficacia della tecnologia oggetto di valutazione riportate nel documento sono, pertanto, non definitive e di carattere provvisorio.

## Autori

*Il presente rapporto di Horizon Scanning è stato preparato da:*

Antonio Migliore (Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma)  
Anna Cavazzana (CRUF Epidemiologia e HTA - Regione del Veneto, Verona)  
Elisabetta Anna Graps (Agenzia Regionale Sanitaria Puglia, Bari)  
Simona Paone (Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma)

## Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli Autori detiene o deteneva azioni, prestatore consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati nel presente documento.

## Ringraziamenti

**Revisori Interni:** Mario Cecchi (Centro Operativo Commissione Valutazione Tecnologie e Investimenti Sanitari della Regione Toscana, Firenze) e Marina Cerbo (Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma). **Esperti Esterni:** Paolo Bottazzi (Servizio Ingegneria Clinica, Azienda Ospedaliera – IRCCS, Reggio Emilia), Giancarlo Gorgoni (Radiofarmacia con Ciclotrone, Ospedale Sacro Cuore, Negrar) e Letterio Runza (UO Anatomia Patologica, Fondazione IRCCS Policlinico di Milano). **Produttori:** Lightpoint Medical.

**Nome della tecnologia/procedura:**      **Cerenkov luminescence imaging (CLI) per la valutazione intraoperatoria dei margini chirurgici**

### **Popolazione target**

La Cerenkov luminescence imaging (CLI) è proposta per la valutazione intraoperatoria dei margini chirurgici durante interventi di escissione in pazienti con carcinoma mammario, carcinoma prostatico, o tumori gastrointestinali (ad es. dello stomaco, del pancreas, della colecisti e le neoplasie dei dotti biliari nel loro complesso) [Grootendorst MR, 2016].

### **Descrizione della procedura e della tecnologia**

La CLI si basa sulla rilevazione dei fotoni di Cerenkov emessi dagli agenti radioattivi utilizzati per la tomografia ad emissione di positroni (PET). Questo fenomeno, che consiste nell'emissione di fotoni da parte di una particella carica (positrone o elettrone) durante l'attraversamento di un mezzo dielettrico ad una velocità maggiore della velocità della luce in quel mezzo, fu osservato inizialmente (in forma di "bagliore blu") da Marie Curie, alla fine del diciannovesimo secolo e teoricamente descritto da Pavel Cerenkov nel 1934 [Cherenkov PA, 1934] (premio Nobel per la Fisica nel 1958 assieme a Il'ja Mikhailovic Frank e Igor Yevgenyevich Tamm) [Grootendorst MR, 2016]. La prima applicazione della CLI da radiofarmaci PET è stata effettuata nel 2009 [Robertson R, 2009] e, da allora, l'interesse verso questo metodo di imaging è aumentato. In particolare, se applicata alla chirurgia oncologica, la tecnologia mostra un elevato potenziale in quanto permette la combinazione dell'utilizzo di radiofarmaci esistenti e dei metodi di imaging ottico. Ciò rende possibile l'imaging molecolare bimodale: dato che l'esame PET fornisce informazioni preoperatorie sulla localizzazione e l'estensione del tumore, la CLI può essere utilizzata come un aiuto intraoperatorio per facilitare l'identificazione della lesione e guidare la resezione chirurgica. L'utilizzo dello stesso tracciante garantisce la visualizzazione delle medesime strutture e facilita un confronto più accurato tra le modalità di acquisizione. Ad esempio, acquisendo un'immagine con una telecamera standard al momento dell'acquisizione dell'immagine CLI, le informazioni funzionali dell'immagine CLI possono essere combinate con quelle anatomiche e strutturali dall'immagine standard, fornendo in tal modo, al chirurgo, informazioni sulla natura, la posizione e l'estensione del tessuto canceroso [Grootendorst MR, 2016]. Elementi fondamentali di un sistema CLI intraoperatorio per la valutazione dei margini chirurgici sono: un sistema di acquisizione ottico ad alta sensibilità con capacità di rilevamento di singoli fotoni (ad esempio, una fotocamera EMCCD) e un radiofarmaco specifico per la tipologia di tumore. Diversi radiofarmaci sono stati utilizzati per le applicazioni CLI ma solo il fluorodeossiglucosio ( $^{18}\text{F}$ -FDG) è stato testato in ambito clinico [Grootendorst MR 2016]. Parametri importanti correlati alla performance della tecnologia sono l'emivita del tracciante e l'esposizione dei pazienti e del personale di sala che viene in contatto con il radiofarmaco.

## Importanza clinica e peso della malattia

Il carcinoma della mammella, il cancro della prostata e i tumori gastrointestinali sono neoplasie in cui un'adeguata asportazione del tumore e una accurata pulizia dei margini chirurgici potrebbero influenzare i tassi di re-intervento e, nella maggior parte dei casi, lo stato libero-da-recidiva e la sopravvivenza globale.

I fattori di rischio per margini chirurgici positivi variano per tipo di tumore e possono avere importanza prognostica differente. La positività dei margini chirurgici potrebbe dipendere dall'approccio terapeutico e la tecnica chirurgica adoperata [Smith JA, 2007], dal volume esciso e dall'esperienza del chirurgo [Eastham JA, 2003], dalle dimensioni e dalla localizzazione del tumore, dal grado di invasività della malattia, dalla multifocalità, dall'età del paziente [Rick G, 2009; Sugoora P, 2016], dall'esperienza del patologo che esamina il campione [Evans SM, 2014]. Inoltre, la maggior parte dei fattori di rischio sono legati sia alla biologia del tumore sia alle caratteristiche del paziente [Rick G, 2009].

La prevalenza di margini chirurgici positivi dipende anche dalla definizione macroscopica o microscopica dei margini chirurgici liberi da neoplasia [Revesz E, 2011; McCahill 2012] e dall'approccio intraoperatorio o postoperatorio per rilevare la presenza di malattia residua [Galimberti V, 2013].

Il carcinoma della mammella e il cancro della prostata sono tra le forme più comuni di neoplasie non dermatologiche diagnosticate nella popolazione generale in Europa e in Italia, così come i tumori più comuni diagnosticati, rispettivamente in uomini e donne. Si stima che il cancro sia costato agli Stati membri dell'UE 126 miliardi di Euro nel 2009, con una spesa per assistenza sanitaria pari a € 51 miliardi (40%) e un onere economico stimato pari a € 15 miliardi (12%) e di €8,43 miliardi (7%), rispettivamente [Fernandez RL, 2013]. In Italia, il numero di nuovi casi attesi nel 2015 come conseguenza del tasso di incidenza stimato era di circa 48.000 per carcinoma della mammella, 36.300 per cancro della prostata, e circa 32.000 per tumori gastrointestinali [AIRTUM 2015].

Nella chirurgia conservativa per neoplasia della mammella in fase iniziale, i margini chirurgici inadeguati rappresentano un alto rischio di esito clinico negativo [Rick G, 2009]. La maggior parte degli studi riportano margini positivi nel 20-40% dei pazienti trattati chirurgicamente [Jacobs L, 2008]. Il tasso di margini positivi può essere influenzato negativamente dalla presenza di un coesistente carcinoma duttale in situ [Rick G, 2009; Jeevan R, 2012] raggiungendo valori pari al 31-46% [Meijen P, 2008; Dillon MF, 2008]. Questo può portare a un aumento del tasso di recidiva locale o alla necessità di effettuare ulteriori interventi chirurgici e, di conseguenza, avere effetti negativi sulla cosmesi, disagio psicologico, e costi sanitari aggiuntivi.

Nella prostatectomia radicale per carcinoma prostatico localizzato, margini chirurgici positivi sono riportati nell'11-48% dei pazienti e sono un fattore di rischio riconosciuto per recidiva biochimica [Tomaskovic I, 2015]. Una diagnosi accurata dei margini chirurgici è ugualmente indispensabile nei casi tumore gastrointestinale al fine di ottenere una resezione completa [Fu Q, 2016]. Ad esempio, margini chirurgici positivi sono associati ad una prognosi negativa dopo gastrectomia in quanto, in questi pazienti, è più probabile che la sopravvivenza sia governata dalla positività dei margini che dallo stato linfonodale [Aurello P, 2014], e la frequenza di una recidiva locale dopo dissezione endoscopica della sottomucosa è molto simile a quella di una resezione incompleta [Takenaka R, 2008] e ciò soprattutto a causa della presenza di margini di resezione laterali positivi. Questa procedura ha fatto osservare recidive locali dal 24,1% al 100% [Kim TK, 2015].

Gli sforzi per ridurre il numero di margini positivi dovrebbero concentrarsi sull'ottimizzazione delle procedure chirurgiche grazie alla crescente quantità di informazioni intraoperatorie disponibili in tempo reale. Queste potrebbero essere utili per assistere il chirurgo nell'identificazione della lesione, nell'asportazione del tumore e nella pulizia dei bordi della cavità chirurgica per ridurre, con efficacia differente, la probabilità di recidive locali. Inoltre, in alcuni casi, una corretta classificazione dei margini di resezione, potrebbe evitare un eccesso di trattamento.

## Prodotti, Produttori, Distributori e Certificazioni

È stato identificato un solo sistema per la valutazione intraoperatoria dei margini chirurgici con CLI: LightPath™ Imaging System (prodotto da Lightpoint Medical, Ltd). Il sistema ha ricevuto il marchio CE nell'Ottobre 2015; il produttore ha dichiarato che il sistema è indicato per l'identificazione e la localizzazione dell'assorbimento di radiofarmaci e che il processo per ottenere l'approvazione FDA è pianificato per il 2016. Le istruzioni per l'uso non risultavano disponibili durante la stesura del presente rapporto (Giugno 2016). Sul sito aziendale il produttore dichiara che la tecnologia combina immagini ottiche e PET in un sistema portatile che offre rapidità, alta risoluzione e alta performance diagnostica. Il sistema può lavorare usando agenti per la PET già disponibili in commercio e non richiede la preparazione dei campioni. Tra le specifiche tecniche si riporta una risoluzione spaziale di 117 µm (risoluzione intrinseca), un campo di visione di 6x6 cm<sup>2</sup>, una sensibilità di 1,1x10<sup>5</sup> fotoni/sec/cm<sup>2</sup>/sr/(kBq/µl) per Fluoro-18, e una selettività spettrale di lunghezza d'onda pari a 5 [sito Lightpoint Medical].

Nome prodotto [Produttore]	Distributore	Marchio CE	RDM	FDA
LightPath™ Imaging System	Lightpoint Medical, Ltd	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Contesto di utilizzo

Il sistema per la valutazione intraoperatoria dei margini chirurgici con CLI può essere utilizzato in sala operatoria, durante procedure chirurgiche, direttamente dal chirurgo.

<input type="checkbox"/> Domicilio	<input checked="" type="checkbox"/> Ospedale	<input type="checkbox"/> Ambulatorio
<input type="checkbox"/> Pronto Soccorso	<input type="checkbox"/> Altro:	

## Livello di sviluppo/grado di diffusione in Italia

Alla stesura del presente report (Giugno 2016), il sistema LightPath™ Imaging System non risultava distribuito in Italia. Nel mese di Febbraio 2016, il produttore aveva annunciato la prima installazione presso il Guy's and St. Thomas's Hospital di Londra (Regno Unito) [Lightpoint Medical newsletter, Feb 2016]. Il produttore ha dichiarato che, in questa fase, la commercializzazione del sistema sarà limitata al Regno Unito.

<input checked="" type="checkbox"/> Pre-marketing	<input type="checkbox"/> In commercio da 1-6 mesi	<input type="checkbox"/> In commercio da 7-12 mesi
---	---	--

<input type="checkbox"/> In commercio da > 12 mesi	<input type="checkbox"/> Non identificato	
--	---	--

## Comparatori

L'esame istopatologico rappresenta il gold standard per la valutazione dei margini chirurgici. Altre tecniche attualmente utilizzate sono l'ecografia, la radiografia del campione e alcune tecniche di istologia intraoperatoria e citologia [Grootendorst MR, 2016].

## Efficacia e sicurezza

Sono state effettuate ricerche sulla banca-dati EuroScan (31 maggio 2016) al fine di individuare report sull'utilizzo della CLI per la valutazione intraoperatoria di margini chirurgici. È stato individuato un report prodotto dall'agenzia inglese NIHR-HSRIC [NIHR-HSRIC, 2016]. Il documento, basato su informazioni trasmesse dal produttore e ricerche Internet limitate nel tempo, riporta due citazioni, entrambe relative ad abstract presentati a conferenze [Grootendorst MR, 2016; Michel C, 2015].

L'abstract di Grootendorst et al. [Grootendorst MR, 2016] riporta i risultati preliminari (8 pazienti su 30) di uno studio che presenta l'uso del  $^{18}\text{F}$ -FDG per la valutazione intraoperatoria con CLI dei margini chirurgici e delle metastasi al linfonodo sentinella durante chirurgia conservativa del seno con il fine di ridurre i tassi di ri-escissione. I pazienti hanno ricevuto 5 MBq/kg di  $^{18}\text{F}$ -FDG 1-2 ore prima dell'intervento chirurgico. La dose di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  è stata aumentata a 150 MBq per facilitare l'individuazione del linfonodo sentinella sul segnale di background del  $^{18}\text{F}$ -FDG. I campioni di tessuto tumorale e linfonodi sentinella sono stati esaminati, subito dopo l'asportazione, con un sistema CLI intraoperatorio (Lightpoint Medical Ltd, Regno Unito). Sono state altresì misurate le dosi assorbite da tutto il personale. Il tumore primario e l'unico linfonodo metastatico (8 mm) presentavano segnale elevato (rispettivamente, 26,7 ROI DS 3,2 e 42,1 ROI DS 9,1) rispetto ai linfonodi sentinella negativi (ROI 16,2 DS 12,5). L'identificazione del linfonodo sentinella è stata effettuata con successo su tutti i pazienti sottoposti a CLI, nonostante un sostanziale cross-talk generato dal  $^{18}\text{F}$ -FDG. La dose media per procedura variava dal 28,6 mSv (chirurgo) a 1,8 mSv (ferrista), con valori massimi di 64 mSv (chirurgo) e 5 mSv (ferrista).

L'abstract di Michel et al. [Michel C, 2015] riporta i risultati preliminari (3 pazienti su 30) dello studio PRIME (PRostate Imaging for Margin Evaluation; NCT02151097), finalizzato a valutare la fattibilità e la sicurezza dell'uso di  $^{18}\text{F}$ -Colina per la valutazione intraoperatoria con CLI dei margini chirurgici sui campioni di tessuto prostatico e metastasi linfonodali. I pazienti sottoposti a prostatectomia radicale robotica hanno ricevuto 370 MBq ( $\pm 10\%$ ) di  $^{18}\text{F}$ -Colina nell'intraoperatorio, subito prima dell'intervento. I campioni sono stati esaminati, subito dopo l'asportazione, con un sistema CLI intraoperatorio (Lightpoint Medical Ltd, Regno Unito; tempo di acquisizione 300 s, field-of-view 8 cm, matrice 512x512). È stato acquisito il rapporto tumour-to-background (TBR) e le dosi assorbite dal personale mediante dosimetri individuali. Gli autori hanno riportato che la procedura di CLI non ha inciso sulla durata dell'intervento chirurgico. Un segnale elevato è stato osservato in tutti i tumori primari con TBR 3,45, 4,90 e 2,49, rispettivamente per ogni paziente. Per i 2 pazienti con carcinoma di grado elevato (Gleason 7), l'analisi CLI era concorde con i rapporti istologici. Per 1 paziente l'esame CLI mostrava un segnale basale, mentre l'istologia confermava un adenocarcinoma prostatico apicale di grado basso. Le dosi al personale sono risultate correlate alla prossimità con il paziente e alla durata della procedura. L'assistente chirurgo ha ricevuto la dose più alta, seguito dal ferrista (rispettivamente 110-180 mSv e 40-80 mSv). La dose assorbita dal personale anestesista è stata  $< 20$  mSv mentre valori  $< 10$  mSv sono stati

registrati per il resto del personale.

Sono state effettuate ricerche su Cochrane Library (31 Maggio 2016) e MEDLINE (9 Giugno 2016), finalizzate ad individuare studi pubblicati a partire dal 2010, in inglese o in italiano, che riportavano risultati sull'utilizzo della CLI per la valutazione intraoperatoria di margini chirurgici utilizzando il sistema individuato, LightPath™ Imaging System. Le ricerche sono state limitate a studi su esseri umani. Sono state identificate 35 citazioni che sono state analizzate per titolo e abstract. Nessuna citazione è stata ritenuta includibile poiché nessuna di esse era riferita al sistema in corso di valutazione.

Sono state effettuate ricerche sulla banca-dati di Clinicaltrial.gov (31 maggio 2016) usando “*Cerenkov Luminescence Imaging*” e “*LightPath*” come parole-chiave e sono stati così identificati 6 studi clinici (Tabella 1). Due studi risultavano in fase di reclutamento e proponevano l'utilizzo del sistema LightPath™ nell'ambito delle neoplasie prostatiche (studio PRIME, NCT02151097) e della chirurgia del cancro al seno (NCT02037269). Ciascuno degli studi coinvolgeva 30 soggetti ed era classificato come prospettico non comparativo. La data di completamento per i due studi era Giugno 2016 (cancro al seno) e Settembre 2016 (neoplasie prostatiche). Tre studi risultavano in corso ma non ancora in reclutamento; due di questi proponevano l'utilizzo del sistema LightPath™ e di un altro sistema, sviluppato dallo stesso produttore ma non ancora marcato CE (EnLight), nell'ambito delle neoplasie della mammella (NCT02151071) e dei tumori gastrointestinali (studio CLIO; NCT02446379). Ciascuno degli studi mirava ad arruolare 30 soggetti ed entrambi erano finalizzati alla correlazione dello stato dei margini chirurgici tra LightPath™, Enlight e istopatologia. Un altro studio (NCT02666079), l'unico studio comparativo identificato, si svilupperà nel contesto della chirurgia del cancro al seno, coinvolgerà 400 donne e sarà mirato a valutare i risultati dopo l'utilizzo intraoperatorio del sistema LightPath™ rispetto alla pratica standard in interventi di mastectomia parziale (lumpectomia). Questo studio prevede il completamento entro il 2022.

## Benefici potenziali per i pazienti

La CLI intraoperatoria mira a migliorare la precisione delle resezioni chirurgiche durante l'asportazione di tumori solidi in termini di tessuto neoplastico asportato. Ciò porterebbe ad una riduzione del tasso di re-intervento in pazienti oncologici.

<input checked="" type="checkbox"/> Riduzione della mortalità o aumento della sopravvivenza	<input checked="" type="checkbox"/> Riduzione della morbidità	<input checked="" type="checkbox"/> Miglioramento della qualità della vita (del paziente o degli utilizzatori)
<input type="checkbox"/> Monitoraggio più accurato delle condizioni del paziente	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificati

## Costo della tecnologia

Al momento della stesura del presente report (Giugno 2016) non erano disponibili dati economici e di costo relativi al sistema LightPath™ Imaging System. Il produttore ha affermato che il prezzo del sistema non è stato ancora confermato. E' stata effettuata una ricerca sulle principali banche-dati ma non sono state trovate valutazioni economiche.

<input type="checkbox"/> Aumento del costo incrementale unitario rispetto all'alternativa	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato all'aumento della domanda	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato agli investimenti richiesti
<input type="checkbox"/> Nuove voci di costo	<input checked="" type="checkbox"/> Altro: Riduzione dei costi legata alla riduzione del tasso di re-intervento	<input type="checkbox"/> Non identificati

## Potenziale impatto strutturale ed organizzativo

### Impatto strutturale

Il sistema LightPath™ non richiede risorse aggiuntive se non il radiofarmaco e le misure di gestione della radioattività (es.: l'appropriato uso di schermi e di equipaggiamento per la gestione di tessuti/fluidi contaminati). Una volta verificate le performance in ambito clinico, questa tecnologia potrebbe rendere l'istopatologia necessaria solo in alcuni casi. Comunque, l'uso dei radiofarmaci implica la disponibilità di attrezzature specifiche e della presenza di unità di radiofarmacia e questo limita l'utilizzo della metodica solo in quei centri provvisti di tali servizi.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Utilizzabile sempre	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzabile solo in condizioni specifiche
<input checked="" type="checkbox"/> Riduzione del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

### Impatto organizzativo

Sotto il profilo organizzativo, in base alle dichiarazioni del produttore, l'uso del sistema LightPath™ coinvolge i chirurghi e il relativo staff di supporto. Il produttore ha riportato che è necessaria una formazione specifica, fornita da Lightpoint Medical o da un rappresentante da essa nominato. Nessuna informazione risulta disponibile in merito alla curva di apprendimento.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Necessità di riorganizzazione	<input checked="" type="checkbox"/> Necessità di formazione degli operatori
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

## Conclusioni

L'adeguata escissione del tessuto tumorale e lo stato dei margini chirurgici hanno un impatto sui tassi di re-intervento e sulla sopravvivenza globale libera da recidiva. Nuove tecnologie potrebbero assistere i chirurghi nell'identificazione intraoperatoria della lesione, nell'escissione del tessuto neoplasico e nella pulizia dei



marginari apportando miglioramenti in termini di riduzione della probabilità di recidive locali. La CLI permette l'integrazione intraoperatoria tra imaging ottico e imaging PET per il miglioramento della precisione delle resezioni chirurgiche durante l'escissione di tumori solidi in termini di tessuto neoplastico asportato. Un solo sistema CLI per la valutazione intraoperatoria di margini chirurgici è stato identificato: il LightPath™ Imaging System, prodotto da Lightpoint Medical, Ltd. Il sistema ha ricevuto il marchio CE nel 2015 ma la commercializzazione risultava limitata al Regno Unito al momento della stesura del presente rapporto (Giugno 2016).

Le prove di efficacia sull'utilizzo della CLI per la valutazione intraoperatoria di margini chirurgici sono ancora molto limitate: si contano solo un paio di abstract presentati a conferenza relativi a risultati preliminari su un numero esiguo di pazienti (8 donne con carcinoma mammario e 3 uomini con carcinoma prostatico). Entrambe le esperienze sono state effettuate utilizzando il sistema prodotto da LightPoint Medical. La limitata base di evidenza rende impossibile qualsiasi tipo di conclusione in merito a questa tecnologia.

Sono stati individuati cinque studi in corso, quattro di questi risultavano essere non comparativi ed essenzialmente mirati a dimostrare il principio di utilizzo su piccoli gruppi di pazienti ( $n = 30$ ) con diverse neoplasie (CM, CP e TGI). L'unico studio comparativo in corso (NCT02666079) arruolerà 400 donne e confronterà l'utilizzo della CLI con lo standard di cura nel contesto della mastectomia parziale per tumore al seno. Lo stesso studio elenca anche i costi di re-intervento tra le misure di esito. I risultati sono attesi entro il 2022 e saranno fondamentali per un futuro riesame della tecnologia.

L'applicazione clinica della CLI per la valutazione intraoperatoria di margini chirurgici richiede ulteriori considerazioni relative alla radioprotezione del personale e dei pazienti (la dose assorbita durante la procedura, così come la qualità delle immagini, dipenderà dal radiofarmaco utilizzato), alla logistica (una stretta collaborazione tra medicina nucleare, radiologia e reparti chirurgici rimane tassativa), e ai relativi costi.

## **Prospettive future**

Oltre che nella chirurgia oncologica di mammella e prostata, il produttore sta esplorando l'uso del sistema LightPath™ nella chirurgia oncologica del tratto gastro-intestinale e nelle procedure di dissezione linfonodale (*lymph node sparing*).

**Tabella 1: Sintesi degli studi clinici sulla CLI intraoperatoria identificati nella banca-dati di clinicaltrials.gov.**

Numero NCT	Condizione	Tipo di studio	Scopo	Disegno di studio	Radiofarmaci e dispositivi usati	Numero pazienti arruolati	Inizio e fine	Sponsor
<b>IN RECLUTAMENTO</b>								
NCT02151097 PRIME	Neoplasie prostatiche	Osservazionale	<i>“To evaluate the feasibility of using intra-operative CLI of prostatectomy specimens to determine tumour margin status.”</i>	<i>Prospective</i>	<i>Radiofarmaco:</i> 18F-choline.  <i>Dispositivo:</i> LightPath™ Imaging System	30	Nov-14 Set-16	Lightpoint Medical Limited
NCT02037269	Carcinoma mammario	Osservazionale	<i>“To assess the feasibility of intra-operative CLI of breast cancer wide local excision specimens and dissected lymph nodes.”</i>	<i>Prospective</i>	<i>Radiofarmaci:</i> 18F-FDG; 99mTc.  <i>Dispositivo:</i> LightPath™ Imaging System	30	Giu-14 Giu-16	Lightpoint Medical Limited
<b>NON ANCORA IN RECLUTAMENTO</b>								
NCT02666079	Carcinoma mammario	Sperimentale	<i>“To evaluate the outcomes following the intra-operative use of the LightPath™ Imaging System compared to standard practice in wide local excision for breast cancer.”</i>	<i>Allocation: Randomized</i>  <i>Endpoint Classification: Efficacy Study</i>  <i>Intervention Model: Parallel Assignment</i>  <i>Masking: Single Blind (Outcomes Assessor)</i>  <i>Primary Purpose: Treatment</i>	<b><i>Braccio di trattamento:</i></b> <i>Radiofarmaco:</i> 18F-FDG. <i>Dispositivo:</i> LightPath™ Imaging System.  <b><i>Braccio di controllo:</i></b> Nessun intervento (standard care)	400	Giu-16 Dic-22	Lightpoint Medical Limited

NCT02151071	Neoplasie mammarie	Sperimentale	<i>“To assess the feasibility of the EnLight and LightPath™ Imaging Systems for intra-operative analysis of tumour margins and axillary lymph nodes in breast conserving surgery for breast cancer.”</i>	<i>Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study; Intervention Model: Single Group Assignment; Primary Purpose: Diagnostic; Masking: Open Label</i>	<i>Radiofarmaci:</i> 18F-FDG; 99mTc.  <i>Dispositivi:</i> LightPath™ Imaging System; EnLight beta particle detector*	30	Set-16 Ago-18	Lightpoint Medical Limited
NCT02446379 CLIO	Cancro dello stomaco; Cancro del pancreas; Cancro dei dotti biliari; Cancro del duodeno	Osservazionale	<i>“To evaluate the performance of the EnLight™ and LightPath™ Imaging Systems in detecting tumour lesions in patients with gastric, pancreas, bile duct or duodenal cancer.”</i>	<i>Prospective</i>	<i>Radiofarmaco:</i> 18F-FDG;  <i>Dispositivi:</i> LightPath™ Imaging System; EnLight beta particle detector*	30	Ott-16 Dic-17	Lightpoint Medical Limited

\* Lightpoint EnLight beta particle detector è un dispositivo sperimentale che non ha ancora ricevuto il marchio CE.

**Legenda:** CLI = Cerenkov Luminescence Imaging.

## Ricerche bibliografiche

Le ricerche sulle banche-dati sono state effettuate tra il 31 Maggio e il 9 Giugno 2016 utilizzando combinazioni delle seguenti parole chiave per indicare:

- **la tecnologia di interesse:** *Cerenkov luminescence imaging; intra-operative margin detection; tumour margin assessment; LightPath.*
- **la patologia di riferimento:** *breast cancer; prostate cancer; gastrointestinal cancer.*

## Bibliografia

- AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. [http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I\\_numeri\\_del\\_cancro\\_2015.pdf](http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf) (ultimo accesso: 22 Giugno 2016).
- Aurello P. Surgical management of microscopic positive resection margin after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review of gastric R1 management. *Anticancer Res.* 2014 Nov;34(11):6283-8.
- Cherenkov PA. Visible emission of clean liquids by action of  $\gamma$  radiation. *Doklady Akademii Nauk SSSR.* 1934; 2:451.
- Das S, Thorek DLJ, Grimm J. Cerenkov Imaging. *Adv Cancer Res.* 2014; 124: 213–234.
- Dillon MF. Management of B3 Lesions and Breast Biopsies. *Annals of Surgical Oncology: Breast Oncology Volume 15, Issue 7/July, 200.*
- Eastham JA. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003; 170: 2292–5.
- Evans SM. Positive surgical margins: rate, contributing factors and impact on further treatment: findings from the Prostate Cancer Registry. *BJU Int* 2014; 114: 680–690.
- Fernandez RL. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1165–74.
- Fu Q. Relevant risk factors of positive lateral margin after en bloc endoscopic submucosal dissection for early gastric adenocarcinoma. *J Dig Dis.* 2016 Mar 17.
- Galimberti V. Margini di resezione chirurgica dopo chirurgia conservativa. SENO NETWORK 2013 [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) (ultimo accesso: 22 Giugno 2016).
- Grootendorst MR, Kothari A, Cariati M et al. Clinical feasibility of Cerenkov Luminescence Imaging (CLI) for intraoperative assessment of tumour excision margins and sentinel lymph node metastases in breast-conserving surgery. Association of Breast Surgery Conference, Bournemouth, *European Journal of Surgical Oncology* 2015; 41(6):S53.
- Grootendorst MR, Cariati M, Kotari A, Tuch DS, Purushotham A. Cerenkov luminescence imaging for image-guided cancer surgery. *Clin Transl Imaging*, published online 24<sup>th</sup> May 2016.
- Jacobs L. Positive margins: the challenge continues for breast surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1271–2.
- Jeevan R. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics. *BMJ* 2012;345:e4505.
- Kim TK. Risk factors for local recurrence in patients with positive lateral resection margins after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2015 Oct;29(10):2891-8.
- Lightpoint Medical press release from 4<sup>th</sup> Feb 2016; <http://www.lightpointmedical.com/lightpoint-medical-announce-first-hospital-installation-of-lightpath-imaging-system/> (ultimo accesso: 6 Giugno 2016).
- Lightpoint Medical website; <http://www.lightpointmedical.com/lightpath-specimen-analyzer/> (ultimo accesso: 17 Giugno 2016).
- McCahill. Variability in Reexcision Following Breast Conservation Surgery. *JAMA.* 2012;307(5):467-475.
- Meijnen P. Clinical Outcome after Selective Treatment of Patients Diagnosed with Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Annals of Surgical Oncology: Breast Oncology Volume 15, Issue 1 / January, 2008.*

Michel C, Freeman A, Jameson C et al. Intra-operative margin detection using Cerenkov Luminescence Imaging during radical prostatectomy – Initial results from the PRIME study. 35th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Vienna, 25<sup>th</sup> – 29<sup>th</sup> September 2015.

NIHR-HSRIC, NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. The LightPath™ Imaging System for intra-operative tumour assessment. Technology Alert. May 2016. <http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/the-lightpath-imaging-system-for-intra-operative-tumour-assessment/> (ultimo accesso: 31 Maggio 2016).

Revesz E. What Are Safe Margins of Resection for Invasive and In Situ. *Oncology Journal*:September 15, 2011.

Rick G. Obtaining Adequate Surgical Margins in Breast-Conserving Therapy for Patients with Early-Stage Breast cancer: Current Modalities and Future Directions. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:2717–2730.

Robertson R, Germanos MS, Li C, Mitchell GS, Cherry SR, Silva MD (2009) Optical imaging of Cerenkov light generation from positron-emitting radiotracers. *Phys Med Biol* 54(16):N355–365.

Smith JA Jr. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol* 2007; 178: 2385–9; discussion 2389–90.

Sugoor P. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal third gastric cancer: total gastrectomy is not always necessary. *Langenbecks Arch Surg*. 2016.

Takenaka R. Risk factors associated with local recurrence of early after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 68, Issue 5, November 2008, Pages 887–894.

Tomašković I. Impact of Positive Surgical Margins after Radical Prostatectomy on Disease Progression and Adjuvant Treatment in Pathologically Localized Prostate Cancer. *Coll. Antropol.* 39 (2015) 3: 697–700.

## Glossario

**<sup>18</sup>F-FDG:** Fluorodeossiglucosio

**CLI:** Cerenkov Luminescence Imaging.

**EMCCD:** electron-multiplying charge-coupled device camera.

**UE:** Unione Europea.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**PET:** positron emission tomography.

**RDM:** Repertorio Dispositivi Medici  
(<http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainternasf.jsp?id=499&menu=repertorio>).

**ROI:** region of interest.

**DS:** deviazione standard.

**TBR:** rapporto tumour-to-background.