

Cribado en cáncer de pulmón

Ángel Artal Cortés¹, F. Javier García Tirado², M. Ángeles Gotor Lázaro³

Servicios de ¹Oncología Médica, ²Cirugía Torácica y ³Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

A partir fundamentalmente de dos estudios (NLST y Nelson), uno norteamericano y otro europeo, se ha demostrado que el cribado de cáncer de pulmón reduce de forma significativa la mortalidad en pacientes con un riesgo significativo de padecerlo, fundamentalmente fumadores o exfumadores con una exposición significativa. Para ello debe utilizarse un escáner de baja radiación que permite aumentar el porcentaje de tumores que se diagnostican en estadios precoces y son susceptibles de tratamientos curativos.

Persisten muchos aspectos por definir todavía, como las características concretas de la población que a la que debe ofrecerse, el número y periodicidad de pruebas a realizar, los criterios de positividad o el manejo de los nódulos encontrados.

En algunos países esta práctica forma ya parte de programas nacionales de cribado, pero en otros, como España, se están desarrollando programas piloto para adaptar esta práctica a la realidad de cada sistema sanitario. En cualquier caso, incluso dentro de estos programas, la reducción del consumo de tabaco debe seguir siendo una prioridad para reducir la mortalidad por cáncer de pulmón.

Palabras clave:

Cribado de cáncer de pulmón. Escáner de baja radiación. Nódulo pulmonar. Tabaquismo.

Abstract

Two comparative trials reporting a reduction in lung cancer mortality from lung cancer with screening programs have been reported. One is the North-American NLST and the other the European Nelson trial. Candidate individuals should be smokers or ex-smokers with sufficiently-high tobacco exposure to have a risk for lung cancer that is high enough. For achieving this, a low-dose CT scan is required. This reduction is attained by increasing the proportion of tumors diagnosed in early stages, and amenable to curative treatment is increased.

There are, however, a number of questions that have not been fully clarified: specific characteristics of the population to whom offer the test, the number and interval of CT scans, positivity criteria or the management of the nodules that are found.

There are some countries in which this procedure is routinely offered to the population at risk. In other, like Spain, feasibility programs are being conducted to adapt this practice to each particular health system. Anyway, efforts to reduce tobacco consumption are required within screening programs to further reduced mortality due to lung cancer.

Keywords:

Lung cancer screening. Low-dose CT scan. Lung nodule. Tobacco consumption.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Artal Cortés Á, García Tirado FJ, Gotor Lázaro MÁ. Cribado en cáncer de pulmón. Rev Cáncer 2023;37(3):105-113

DOI: 10.20960/revcancer.00040

Correspondencia:

Ángel Artal. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Miguel Servet. P^º de Isabel
la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
e-mail: aartal@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) supone la primera causa de muerte por cáncer en el mundo, en concreto un 18,2 % de ellas (1). En España se estima, de acuerdo con cifras de la Sociedad Española de Oncología Médica, que en 2023 se diagnosticarán más de 31.000 casos nuevos de CP (22.000 en varones y 9.000 en mujeres) (2) y por los datos del Instituto Nacional de Estadística sabemos que en 2021 fallecieron por esta causa 22.438 personas en nuestro país (16.772 varones y 5.666 mujeres) (3). Estas cifras explican la importancia del CP como problema de salud tanto a nivel global como en nuestro medio.

Tradicionalmente los CP se han subdividido en carcinomas microcíticos (aproximadamente un 15 %) y el resto o carcinomas no microcíticos, que incluyen adenocarcinomas, carcinomas escamosos, indiferenciados y otros y suponen el 85 % de los casos (4). El tabaco es el factor de riesgo fundamental, aunque existen otros como factores ambientales, historia familiar, etnia y la presencia de otras enfermedades pulmonares.

El fundamento teórico para plantear estudios de cribado en CP estriba que la detección de estadios más precoces reducirá la mortalidad por CP (5). Las características de este tumor hacen que la posibilidad de plantear estrategias de cribado sea muy atractiva desde un punto de vista racional: se trata de un tumor en el que resulta sencillo identificar la población de mayor riesgo (los fumadores o exfumadores) en quienes, además, el riesgo de padecer un tumor maligno persiste durante bastante tiempo pese a haber abandonado el hábito. También es relevante que la supervivencia se relaciona muy claramente con el estadio al diagnóstico, e incluso dentro del estadio I se ha demostrado relación entre tamaño del tumor y supervivencia (6). Otras características de esta neoplasia que sugieren su potencial beneficio son la existencia de un largo periodo preclínico, al menos en algunos de los subtipos, y que evidentemente los tratamientos son más eficaces cuanto más precoz es el estadio. Solo los tumores susceptibles de tratamiento quirúrgico tienen posibilidades de curación razonablemente elevadas (7).

Sin embargo, en la práctica clínica vemos como la mayoría de los pacientes (al menos dos tercios) se diagnostican con síntomas de enfermedad localmente avanzada o con metástasis por lo que las posibilidades de supervivencia largo plazo a pesar de los recientes avances en los tratamientos se ve reducida de forma muy significativa.

Se necesita un enfoque ciertamente multidisciplinar para que un programa de cribado funcione adecuadamente: interpretación de los hallazgos, seguimiento y procedimientos diagnósticos de los nódulos encontrados, así como el tratamiento en los casos en los que sea necesario.

No hay que olvidar, pese a todo, que la estrategia más eficaz para reducir la incidencia y la mortalidad por CP sigue siendo la prevención primaria, con todas las medidas que contribuyan a reducir el consumo de tabaco. Además del beneficio evidente para los fumadores, estas medidas repercuten positivamente también en los no fumadores que se ven expuestos al humo del tabaco (8).

En consecuencia, un aspecto que es importante tener en cuenta la hora de implementar cualquier proyecto de cribado para que pueda tener éxito y sea coste-eficiente es incluir medidas de que ayuden a las personas controladas en el programa a que cesen el consumo de tabaco.

Técnicas de cribado

Durante algún tiempo se utilizó la radiografía simple de tórax (RX), sola o acompañada de una citología de esputo, como método de cribado. Existen al menos 6 estudios aleatorizados y ninguno encontró beneficio con estas técnicas, incluyendo el amplio ensayo PLCO que tras un seguimiento de 13 años no encontró diferencias en la mortalidad por CP ni en los estadios en que se diagnosticaron los tumores encontrados (9).

En la actualidad la recomendación para el cribado es realizar un escáner de baja radiación (tomografía computarizada [TC]), sin contraste, en inspiración máxima mantenida y menos de 25 segundos de tiempo de adquisición, con un equipo multidetector para obtener imágenes de alta resolución con intervalos de 1,0-2,5 mm y que suponga una exposición menor que la de las técnicas convencionales (10).

El primer estudio que mostró que este TC de baja radiación podía ser eficaz fue el ensayo ELCAP (11). Este ensayo incluyó 1.000 voluntarios asintomáticos, mayores de 60 años, con una historia de consumo de tabaco ≥ 10 paquetes-año (pq-año), sin antecedentes de cáncer y sin contraindicaciones para una potencial cirugía torácica. A los participantes incluidos se les realizó una RX de tórax y una TC.

Se encontraron claras diferencias entre ambas técnicas: con TC se hallaron nódulos no calcificados en el 23 % de los participantes frente al 7 % con RX. De ellos, se diagnosticó CP en el 2,7 y 0,7 % respectivamente. Veintiocho nódulos precisaron biopsia, solo una fue benigna y, de los 27 CP encontrados, 26 fueron resecables. El porcentaje de CP diagnosticado en estadio I fue 2,3 % con TC y 0,4 % con RX.

OBJETIVOS Y RIESGOS

El objetivo fundamental en los programas de cribado es reducir la mortalidad, fundamentalmente la específica

por CP, así como la mortalidad global. Por otra parte, estos programas no están exentos de riesgos y de ellos los más importantes son:

- *Riesgos relacionados con la evaluación de las anomalías encontradas en la exploración.* La mayor parte serán nódulos benignos pero que pueden necesitar biopsias o incluso cirugía para su estudio.
- *La exposición a la irradiación.* La dosis efectiva en un escáner de baja radiación es de 1,4 mSv (frente a los 7-8 mSv de un escáner diagnóstico convencional). Sin embargo, como se requieren varias rondas de escáner las dosis de radiación pueden llegar a ser significativas. En este sentido se ha estimado este riesgo en la aparición de un cáncer inducido por cada 108 cánceres detectados (12).
- *Afectación psicológica.* Se ha documentado la ansiedad debida al miedo a padecer un cáncer o a la aparición de falsos positivos, aunque parece un efecto transitorio y que no se mantiene a largo plazo (13).
- *Sobrediagnóstico.* Se refiere al hallazgo de tumores diagnosticados durante el proceso de cribado, pero que no van a producir morbimortalidad durante la vida del paciente. Puede ser especialmente significativo en pacientes con comorbilidades importantes, muchas veces ligadas al consumo de tabaco. Hasta el momento los datos son contradictorios y es necesario mayor tiempo de seguimiento para evaluar adecuadamente este riesgo.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Existen dos ensayos de cribado en CP con TC que han resultado positivos y que son los más relevantes a la hora de establecer la recomendación del cribado en esta población.

El primero de estos estudios es el denominado NLST (*National Lung Screening Trial*). Se trata de un ensayo aleatorizado a lo largo de 3 años comparando un escáner de baja radiación anual frente a la realización de una radiografía de tórax al año (14). Se incluyeron personas que hubieran consumido 30 pq-año ya fueran fumadores activos o que hubieran dejado el tabaco en un periodo inferior a 15 años.

Este estudio demostró una reducción de la mortalidad en esta población de alto riesgo y determinó que el número de pacientes a los que realizar el cribado para encontrar un cáncer de pulmón era de 320. Una limitación del estudio es que se interrumpió de forma precoz al encontrar un beneficio estadísticamente significativo a 6,5 años: en el grupo del escáner se encontraron 1.060 cánceres (645/100.000 años-persona) frente a 941 cánceres (572 casos/100.000 años-persona). Sin embargo, por cada 100.000 años-persona hubo menos muertes por CP:

247 con el TC frente a 309 con la RX. Esto supone una reducción relativa de la mortalidad del 20 % (IC 95 % 6,8-26,7) y, en términos absolutos, una reducción de 62 muertes por cáncer cada 100.000 años-persona. Además, se encontró una reducción de la mortalidad global, por todas las causas, del 6,7 % (IC 95 %: 1,2-13,6 %) que equivale a la reducción de 74 muertes/100.000 años-persona.

Una de las características a destacar de este estudio es que se consideró positivo el hallazgo de un nódulo que tuviera ≥ 4 mm. De acuerdo con este criterio y contando las 3 rondas del ensayo, un 24,2 % de los TC y un 6,9 % de las RX fueron anormales. La tasa de falsos positivos resultó ser del 96,4 % con TC y 94,5 % con RX. También fueron muy elevados los porcentajes de personas que fueron sometidas, al menos, a un procedimiento diagnóstico adicional de cualquier tipo (pero que requirió cirugía en 297 personas del grupo de TC y 121 del de RX). Un 1,4 % de ellos presentó complicaciones como consecuencia.

A lo largo de las 3 rondas del escáner no disminuye la tasa de detección de CP lo que sugiere que posiblemente fuera conveniente prolongarlo más allá de los 3 años del estudio. Por el contrario, a partir de un análisis retrospectivo se determinó que, si el TC inicial era normal, la incidencia global de CP y la mortalidad relacionada con él eran menores, por lo que en este grupo aumentar el intervalo diagnóstico a más de un año podía ser adecuado y disminuir el riesgo debido a la radiación. La sensibilidad y especificidad final tras las 3 rondas fueron del 93,8 y 73,4 % (frente a 73,5 % y 91,3 % con la RX).

Otro hallazgo destacable es que, en la segunda y la tercera ronda, con el escáner se encontraron menos estadios IV que con la RX lo que sugiere que el aumento de la detección de estadios precoces disminuye a su vez la incidencia de estos estadios avanzados: con el escáner el 70 % de los tumores eran estadio I/II mientras que con la RX esto sucedió 56 % de los casos. También resulta significativo que el carcinoma microcítico sea una excepción a estos hallazgos y no se reduzca el número de casos avanzados que se encuentran. Por histología, con el TC una mayor proporción de los tumores encontrados fueron adenocarcinomas: 158 casos frente a 70 en estadios I y 120 frente a 112 de estadios II a IV.

Existen algunos aspectos relevantes que pueden dificultar la generalización de los resultados de este estudio. Por un lado, la población incluida puede ser poco representativa puesto que tenía un nivel educativo más alto y una edad media inferior a los del conjunto de la población norteamericana fumadora en general. Por otro lado, la experiencia en la interpretación de las imágenes y la baja tasa de complicaciones de los procedimientos realizados puede estar en relación con la amplia experiencia de los centros participantes. En este sentido puede ser interesante men-

cionar, con las limitaciones obvias, que en un subanálisis del estudio PLCO seleccionando individuos con las características de los incluidos en el NLST no hubo diferencias en la supervivencia a 6 años.

Este mismo año se ha publicado (15) un análisis de los pacientes de este estudio que fueron diagnosticados con CP estadios I-II y posteriormente resecaados, tras una mediana de seguimiento de 4 años. De los 497 pacientes resecaados, 94 presentaron una recaída, lo que supone una tasa de 12,2 % a 2 años y de 20,1 % a 5 años. La mayor parte de las recaídas incluyó enfermedad a distancia (única en 47 pacientes y asociada a recaída locoregional en 30) y la mediana de tiempo hasta la recaída fue de 18,8 meses. La supervivencia de los pacientes que no recayeron fue del 89,5 % en tumores estadio I y 83,6 % en estadio II. Los tumores detectados mediante CT tuvieron una menor tasa de recaída que los detectados con RX o en el seguimiento, lo que posiblemente refleja que se trata de tumores de crecimiento más indolente (lepídicos y bien diferenciados), pero aun así supone un riesgo significativo (10 % a los 5 años) en esta población.

Una de las consecuencias de la publicación de estudio NLST fue la adopción por la US Preventive Service Task Force de la recomendación de incluir el cribado del CP en las personas con estos factores de riesgo para la población general. Esta recomendación, incluyendo los datos aportados posteriormente, se ha actualizado y se mantiene en la actualidad (16).

El segundo ensayo aleatorizado y relevante se denomina NELSON, es europeo y fue llevado a cabo en Bélgica y Países Bajos (17). En él se incluyeron 15.789 personas entre 50 y 74 años, fumadores o exfumadores, mayoritariamente varones (84 %) y se podían incluir aquellos supervivientes de un CP previo si habían pasado más de 5 años del primero, que ciertamente es una población de muy alto riesgo. Los intervalos de realización del TC no fueron regulares: tras el basal el siguiente se hacía un año después, el siguiente al cabo de otros 2 años y el último tras otros 2,5 años (0, 1, 3 y 5,5 años desde el inicio). A diferencia del anterior, el brazo control no fue sometido a ninguna exploración (no se realizaron RX).

Tras 10 años de seguimiento se encontró una reducción de la mortalidad por CP en un 24 % (IC 95 %: 0,62-0,94) en los varones y en una proporción aún mayor (48 % a 9 años) en las mujeres (IC 95 %: 0,28-0,95), aunque el número de estas últimas era reducido y la significación estadística se perdía al décimo año. A diferencia del NLST, no hubo diferencias en mortalidad global, aunque tampoco tenía potencia suficiente para detectarla.

En el brazo de TC se encontraron 344 cánceres, 203 de ellos diagnosticados en las pruebas de cribado. En varones se encontraron 304 tumores, 59 % en estadio I (frente

13,5 % en el brazo control) y 9 % en estadio IV (frente al 46 %). El porcentaje de positividad en cada ronda fue del 2 % y un 9,2 % de TC fueron considerados indeterminados y requirieron repetir un escáner en el intervalo antes del siguiente TC previsto. Un 43 % de las exploraciones se consideraron positivas y un 0,86 % de los hallazgos resultaron ser un tumor maligno.

En este ensayo se introdujo la medida semiautomatizada del volumen del nódulo como criterio de positividad porque mostró una mayor capacidad de discriminación que el diámetro. Se consideró positivo un nódulo cuando era superior a 27 mm³ (cuando era menor de 27 mm³ la probabilidad de CP era del 0,5 %). Entre 27 y 206 mm³ la probabilidad de que fuera un CP era del 3,1 % y, si era mayor de 206 mm³ alcanzaba el 95 %. El sobrediagnóstico en este ensayo se estimó en un 8,9 % a 11 años.

Además de estos dos ensayos descritos, que son los más relevantes, existen otros ensayos aleatorizados europeos, pero son más pequeños y su significación es menor (Tabla I). Entre ellos podemos destacar:

- *Dante*. Incluyó 2.472 varones, todos fumadores, entre 60 y 74 años. Se realizaron 5 rondas de TC frente a seguimiento clínico. Se encontró un mayor porcentaje de casos de CP (8,2 frente a 6,0 %) y una mayor proporción de estadios I (47 frente a 16 %). Sin embargo, no hubo diferencias en el número de casos con CP avanzado (18).
- *DLCST*. Es un estudio danés, que incluyó 4.104 fumadores de > 20 pq-año. La prevalencia inicial de CP fue 0,83 % (17/2.052) todos ellos (19 de los 19) fueron estadios I. Tras 5 rondas, se encontró un aumento del número de casos de CP estadios I-IIb, pero no hubo diferencias en casos avanzados, en la mortalidad (ni por CP ni global) (19). Esto puede explicarse porque es un estudio con potencia insuficiente y una población de menor riesgo.
- *MILD* es un estudio italiano que comparó TC bienal frente a no cribado en 4.099 fumadores de > 20 pq-año (20). No encontró diferencias, aunque hay que considerar que es un estudio de calidad insuficiente.
- *German Lung Cancer Intervention Study*. Es un estudio que comparó TC frente a no intervención en 4.052 personas con más de 25 pq-año de exposición a tabaco. En la primera ronda se encontraron hallazgos sospechosos en un 22 % de ellos, en un 1,6 % se realizó biopsia y un 1,1 % resultó un CP. En rondas posteriores la tasa de detección de CP fue de 0,5 % por ronda (21).
- *UK Lung Cancer Screening*. Se trata de un ensayo piloto británico que comparó un TC único frente a no cribado en población con un riesgo de CP igual o superior al 5 % (de acuerdo al modelo Liverpool

Lung Project v2) (22). Un 48 % de personas del grupo de TC se hicieron al menos otro como consecuencia de los hallazgos y se diagnosticó CP en el 2,1 %, la mayor parte de los cuales fue estadio I o II.

Recientemente se han publicado al menos dos metaanálisis (23,24) en los que se incluyeron datos de más de 84.000 y 96.000 participantes. En conjunto se encontró una reducción significativa del riesgo de muerte por CP a 4 años (RR 0,83, IC95 %: 0,76-0,91) y una disminución de la mortalidad global que no llegaba a alcanzar significación estadística (RR 0,96; IC95 %: 0,92-1,00). Se encontró un aumento del porcentaje de casos de CP diagnosticados en estadio I (RR 2,93) y se determinó que el número de casos a cribar para reducir una muerte por CP era de 265. El beneficio en mortalidad era menor (y no significativo estadísticamente) en las mujeres incluidas cuyo riesgo de CP fue menor (0,69 frente a 0,86 en varones). La tasa de falsos positivos se estableció en el 8 % y el sobrediagnóstico se estimó en el 8,9 %.

Aunque refleja una realidad diferente y haya que considerarlo con cautela ya que no es un estudio aleatorizado, puede ser interesante, por su volumen, reseñar la publicación de un estudio poblacional de cohortes en China que incluyó más de un millón de participantes y en el que también se encontró una reducción de la mortalidad por CP del 31 % y una reducción global de la mortalidad del 32 % con solo un TC (25).

SITUACIÓN EN ESPAÑA. PROYECTO CASSANDRA

En España, de acuerdo con las cifras mencionadas del informe SEOM, debemos recordar que el problema de la mortalidad por CP sigue siendo relevante: en el último año el que hay cifras ha sido la primera causa de muerte por cáncer en varones y la tercera en mujeres (aunque en ellas va creciendo y es muy próxima ya a la mortalidad por carcinoma colorrectal y de mama). A pesar de ello han sido muy escasas las iniciativas para realizar programas de cribado en nuestro país.

Hay que destacar también que ya en 2018 el Consejo de la Unión Europea estableció una recomendación para que todos los países miembros analicen la viabilidad y eficacia de estos programas mediante estudios de ejecución de pruebas de cribado, incluyendo prevención primaria y secundaria, y teniendo en cuenta recomendaciones específicas sobre el riesgo de los candidatos a incluir, las características técnicas de las exploraciones, criterios de calidad y la asociación de medidas que ayuden a abandonar el hábito tabáquico. Esta recomendación se actualizó a finales de 2022 (26) insistiendo especialmente en los individuos de más alto riesgo. A pesar de ello, la Estrategia Nacional del Cáncer en España (actualizada en 2021) no recomienda el cribado poblacional de CP.

Tabla I. Ensayos aleatorizados de cribado en cáncer de pulmón más relevantes

Estudio	Periodo inclusión	Criterios de inclusión	TC	Comparador	Resultado
NLST	2002-2004	55-74 años, \geq 30 pq-año, fumador activo o exfumador < 15 años	Anual durante 3 años	RX tórax	Reducción de la mortalidad por CP un 20 %
Nelson	2003-2006	50-74 años, \geq 15 pq-año, fumador activo o exfumador < 10 años	Basal, 1, 3 y 5,5 años después	No	Reducción de la mortalidad por CP un 24 %
Dante	2001-2006	Varones, 60-74 años, \geq 20 pq-año, fumador activo o exfumador < 10 años	Basal y anual durante 4 años	No	No diferencias significativas
DLCST	2004-2006	49-75 años, \geq 20 pq-año, fumador activo o exfumador < 10 años	Basal y durante 4 años	No	No diferencias significativas
MILD	2005-2018	50-70 años, \geq 20 pq-año, fumador activo o exfumador < 10 años. FEV1 > 30 %	Anual durante 7 años	TC bienal o no cribado	Reducción de la mortalidad por CP un 39 %
UKLS	2011-2013	50-75 años, riesgo calculado de CP \geq 4,5 %	TC único	No	No diferencias significativas
ITALUNG	2004-2006	55-69 años, \geq 20 pq-año, fumador activo o exfumador < 10 años	Anual durante 4 años	No	No diferencias significativas

TC: escáner de baja radiación.

Por tanto, hay que mencionar que existe un proyecto de cribado en CP liderado por la Sociedad Española de Patología del Aparato respiratorio (SEPAR) junto con otras Sociedades Científicas, agrupaciones de pacientes y la Lung Cancer Alliance (27). Este proyecto tiene como objetivo realizar un estudio piloto multicéntrico asistencial para mostrar la viabilidad del cribado de CP en nuestro país y su posible implementación a nivel nacional. La población diana serán pacientes con alta exposición tabáquica.

Este planteamiento busca considerar las peculiaridades de un sistema organizado por 17 comunidades autónomas investigando riesgo-beneficio, coste-efectividad y factibilidad. Además, pretende analizar múltiples factores que no están bien establecidos y que precisan una mejor definición: población diana, aspectos logísticos, oportunidad para educar a los individuos en la necesidad de cesar el consumo de tabaco y otros. Se pretende también realizar pruebas funcionales respiratorias a los individuos incluidos y analizar otras patologías asociadas que se encuentren incidentalmente (enfisema, enfermedades intersticiales, coronariopatías, etc.).

A partir de los datos recogidos se establecería un registro nacional que pueda aportar evidencia (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, efectos adversos, etc.) para la integración del cribado de CP en el Sistema Nacional de Salud. Se prevé que los individuos sean captados para este proyecto a partir de sus centros de Atención Primaria o consultas especializadas (Neumología especialmente).

MANEJO DE LOS NÓDULOS ENCONTRADOS

Un aspecto relevante a tener en consideración en los estudios de cribado es que deben mantener un criterio uniforme para todos los casos a la hora de evaluar los nódulos encontrados en un TC de baja radiación en el seguimiento y diagnóstico. Para ello hay que tener en cuenta tanto su tamaño como su morfología, localización y cambio en el tiempo con el objetivo de distinguir rápidamente aquellos que sean clínicamente significativos de otros benignos o de crecimiento indolente.

Existen guías que ayudan en esta distinción y sirven para unificar el seguimiento de los hallazgos de un programa de cribado. No obstante, hasta ahora han existido diferencias significativas entre ensayos y entre sistemas sanitarios a la hora de manejar los nódulos encontrados. Por ejemplo, en el NLST un 24 % de los nódulos encontrados resultaron benignos, pero solo un 4,6 % en el ensayo británico mencionado.

La más utilizada es la guía de radiólogos norteamericanos denominada Lung-RADS (28). La estrategia tradicional

ha sido la medida manual mediante calibres electrónicos, pero estas medidas están sujetas a error. Por ello, en la actualidad se han desarrollado mediciones semiautomáticas de volumen de los nódulos que resultan más precisas. Aunque existen pequeñas diferencias, a partir de 8 mm o 300 mm³ las guías recomiendan no repetir un nuevo estudio más adelante sino iniciar ya el proceso diagnóstico (29). En los nódulos subsólidos sí que se podría mantener un abordaje más conservador, siempre que el componente sólido no supere los 8 mm.

Para el abordaje de los nódulos hay que recordar otros aspectos relevantes. Por un lado, la baja sensibilidad del PET-TC en tumores de < 8 mm. También las guías recomiendan en general la punción transtorácica en los nódulos de riesgo indeterminado y cirugía en los de alto riesgo de malignidad.

INTERVENCIÓN PARA EL CESE DE CONSUMO DE TABACO

Como se ha mencionado, dejar de fumar es el método más eficaz para reducir la mortalidad por CP. El cribado puede proporcionar una oportunidad para estas intervenciones, así como para otras medidas sanitarias. De este modo se aumenta el coste-efectividad de estos programas.

En los ensayos las tasas de cese de consumo de tabaco se han situado en el 7-23 %, sobre todo ligadas al descubrimiento de alguna anomalía (30). Las intervenciones más agresivas consiguen mejores tasas de interrupción a corto plazo, aunque no está claro si se mantienen en el tiempo. No existe una recomendación general al respecto, pero sí que hay ensayos en marcha para analizarlo.

COSTE-EFECTIVIDAD

Una de los aspectos que los críticos del cribado en CP han resaltado más es el dudoso valor en términos de coste-efectividad de estos programas. De hecho las estimaciones del coste han sido muy variables: entre 1.464 y 2 millones de dólares por año de vida ganado ajustado a la calidad (QALY) (31). En concreto, en el NLST el resultado fue de entre 12.000-81.000 \$/QALY. Se ha encontrado que incluyendo exfumadores de > 15 años y reduciendo el tope de edad para la inclusión se puede reducir esta cifra.

En los estudios europeos mencionados anteriormente las cifras de coste se sitúan entre 19.302 a 48.369 €/QALY. Estas cifras varían en función de las características de los individuos incluidos, la incidencia de CP en la población,

Tabla II. Diferentes criterios de elegibilidad para la inclusión en estudios de cribado por cáncer de pulmón con escáner de baja radiación. Escáner anual, salvo que se especifique

	Año recomendación	Criterios de inclusión recomendados.
UK National Screening Committee	2022	55-74 años, riesgo de CP en 6 años \geq 1,51 % (PLCO) o \geq 2,5 % (LLP)
Australian Medical Services	2022	50-70 años, \geq 30 pq-año, fumadores o exfumadores < 10 años TC bienal
US Preventive Services Task force	2021	50-80 años, \geq 20 pq-año, fumadores o exfumadores < 10 años
Sociedades Radiológica y Neumológica de Alemania	2019	55-74 años, \geq 30 pq-año, fumadores o exfumadores < 15 años o \geq 20 pq-año más un factor de riesgo (antecedentes de CP, historia familiar de CP, antecedentes de otro cáncer relacionado con el tabaco, linfoma, exposición a asbesto, EPOC o fibrosis pulmonar)
Academia de Medicina de Singapur	2019	55-74 años, \geq 30 pq-año, fumadores o exfumadores < 15 años
Agencia de Tecnología Médica de Polonia	2019	55-74 años, \geq 20 pq-año, fumadores o exfumadores < 15 años o 50-74 años más un factor de riesgo adicional
Agencia de Expertos en detección precoz de CP, China	2018	50-74 años, \geq 20 pq-año, fumadores o exfumadores < 5 años
EU Lung Cancer Screening Implementation Group	2017	No establece criterios específicos, pero sí incluir solo individuos de alto riesgo según un índice validado (PLCO o LLP)
Canadian Task Force for Preventive Healthcare	2016	55-74 años, \geq 30 pq-año, fumadores o exfumadores < 15 años
Sociedad Radiológica Japonesa	2013	> 50 años y \geq 30 pq-año
Comité Multisociedad Coreano	2015	55-74 años, \geq 30 pq-año, fumadores o exfumadores < 15 años

los intervalos entre los TC realizados, el protocolo de manejo de los nódulos encontrados, los hallazgos incidentales que requieran estudio y las intervenciones realizadas para dejar de fumar.

Como consecuencia de estos datos, su valor en cuanto a coste-efectividad no está claramente establecido, puesto que depende de múltiples variables que precisan todavía ser afinadas y analizadas en diferentes poblaciones y sistemas sanitarios. Es necesario también concretar los criterios radiológicos de positividad, muy relevantes para determinar la tasa de falsos positivos, y no existe un estándar claro de recomendación.

Por último, un aspecto que no se ha tenido en cuenta en los análisis de coste-efectividad es el alto impacto económico que tienen los nuevos tratamientos y, en concreto, los inhibidores de los puntos de control inmunológicos. En la

actualidad estos fármacos forman parte del tratamiento estándar de casi todos los pacientes con CP avanzados que en la práctica habitual suponen tres cuartas partes de los pacientes diagnosticados en la clínica y habrán de ser tenidos en cuenta en futuros análisis.

CONCLUSIONES

En el momento actual podemos concluir de forma rotunda que la realización de controles con RX simple de tórax no reduce la mortalidad por CP y no se debe recomendar (aunque los datos en mujeres son más escasos no parece que se deba modificar esta recomendación). Por el contrario, el TC de baja radiación es más sensible que la RX y actualmente existen dos estudios que han constatado una reducción en la mortalidad por CP. A partir de esta

evidencia se ha generado un consenso suficiente para avanzar en este campo, si bien no hay que olvidar que persisten incertidumbres en lo que se refiere a efectividad, coste-eficacia y minimización del riesgo que precisen investigación (32).

La puesta en marcha de estos programas requiere una cantidad significativa de recursos. Solo en unos pocos países (EE. UU., Polonia, Croacia o Corea del Sur) existen programas de cobertura nacional. En muchos otros países desarrollados existen programas piloto a mayor o menor escala para adaptar el cribado de CP a la realidad de cada uno de los sistemas sanitarios. En los países menos desarrollados, en los que además la carga por el CP ligado al tabaco es más alta, se está todavía lejos de implementar estos programas de cribado.

Para estos programas se requieren equipos dedicados y que tengan experiencia multidisciplinar. Es necesario incluir protocolos para estimular la participación de la población candidata, que debería ser alta, y hay que tener en cuenta que incluso en los países con más experiencia la participación sigue siendo escasa: en EE. UU. se calcula en un 4 % y en Reino Unido del 38 % (33). Estas cifras son mucho menores que las de la participación en otros programas de cribado de cáncer.

Un punto crítico es identificar adecuadamente los individuos a incluir en estos programas de cribado. Los criterios más utilizados han sido los del estudio NLST, en muchos casos ampliados al consumo de más de 20 pq-año. Un aspecto poco tenido en cuenta inicialmente es que las mujeres posiblemente presenten, a igualdad de consumo, un riesgo de CP algo superior al de los varones. En la tabla II se recogen las recomendaciones de las asociaciones más relevantes acerca de los criterios para incluir individuos en ensayos de cribado.

Son frecuentes también hallazgos incidentales: enfisema, calcificaciones de arterias coronarias, etc. En los ensayos se encuentran en el 28-67 % de los participantes. En cualquier caso, la tasa de falsos positivos es elevada y se genera un alto número de personas que precisan seguimiento, tanto con pruebas de imagen como técnicas invasivas. Estos hallazgos se han asociado a una mayor ansiedad, mayor exposición a radiación, complicaciones y costes.

En concreto es destacable el hallazgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La presencia de enfisema (que se ha encontrado en un 24-63 % de los participantes en ensayo) supone además un factor de riesgo para la aparición de CP (RR1,3-3,6). La patología cardiovascular supone un riesgo de muerte semejante al del CP en esta población. Por tanto, un efecto positivo añadido de los programas de cribado de CP puede ser encontrar estos pacientes de alto riesgo no diagnosticados a partir de

calcificaciones coronarias e iniciar precozmente medidas higiénico-dietéticas y profilácticas.

Para intentar mejorar la precisión de los programas de cribado se han establecido algunos modelos que pueden ayudar en la mejora de la estimación del riesgo de CP de los individuos y, por tanto, de la eficiencia del cribado. El que parece más ajustado y más aceptado es el basado en el estudio PLCO y que incluye la edad, raza, consumo de tabaco, diagnóstico de EPOC, nivel educativo e índice de masa corporal (34).

Para un paciente tipo, de CP no microcítico la realización de una CT de cribado reduce 3,9 muertes por CP en 6 años por cada 1.000 personas incluidas, lo que supone la necesidad de estudiar a 256 para evitar una muerte. En EE. UU. se ha estimado que se podrían evitar 12.000 muertes si todos los pacientes candidatos fueran incluidos en programas de cribado (32), si bien este beneficio podría verse reducido si se incluyen pacientes con más comorbilidades y mayor edad.

Las mujeres han estado infrarrepresentadas en estos estudios y, aunque parecen beneficiarse también, los datos son menos sólidos. Otra población infrarrepresentada es la de las personas no fumadoras cuyo riesgo podría venir ligado a la existencia de múltiples antecedentes familiares de CP o a otras actividades de riesgo como la exposición a radón o asbesto, la contaminación ambiental o, en países asiáticos a la exposición al humo de las cocinas. No hay que olvidar tampoco que los supervivientes de CP (y de otros tumores ligados al consumo de tabaco, muy significativamente el cáncer de vejiga) (35).

El futuro de estos programas pasa por ajustar el intervalo de los TC al riesgo individual, utilizar mecanismos de Inteligencia Artificial para estandarizar el control y manejo de los nódulos encontrados y el uso de biomarcadores. Se han encontrado alteraciones genéticas en suero o autoanticuerpos frente a antígenos de CP (estos últimos, validados de forma prospectiva) que podrían ayudar en este punto. La investigación en cribado del CP sigue siendo necesaria y urgente.

Es necesario recordar el papel fundamental de los médicos de atención primaria en la identificación de los posibles candidatos para estos programas, en su recomendación a participar y, muy especialmente, en las intervenciones para reducir el consumo de tabaco en los participantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33. DOI: 10.3322/caac.21654
2. El cáncer en cifras, SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

- [Internet]. [citado 23 de julio de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>
3. INE. Defunciones según la causa de muerte. Definitivos 2021. [Internet]. [citado 19 de julio de 2023]. Disponible en: https://ine.es/prensa/edcm_2021.pdf
 4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1243-60. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630
 5. Potter AL, Rosenstein AL, Kiang MV, Shah SA, Gaisert HA, Chang DC, et al. Association of computed tomography screening with lung cancer stage shift and survival in the United States: quasi-experimental study. *BMJ* 2022;376:e069008. DOI: 10.1136/bmj-2021-069008
 6. Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med* 2000;343(22):1627-33. DOI: 10.1056/NEJM200011303432208
 7. Rami-Porta R, Eberhardt WEE. Clinical implications of the innovations in the primary tumour and metastasis of the 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 22):S2682-5. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.100
 8. Alberg AJ, Ford JG, Samet AM, for the American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):29s-55s. DOI: 10.1378/chest.07-1347
 9. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(6):CD001991. DOI: 10.1002/14651858.CD001991.pub3
 10. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: Review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007;110:2370-84. DOI: 10.1002/cncr.23059
 11. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *The Lancet* 1999;354(9173):99-105. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)06093-6
 12. Rampinelli C, Marco PD, Origgi D, Maisonneuve P, Casiraghi M, Veronesi G, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ* 2017;356:j347. DOI: 10.1136/bmj.j347
 13. Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, Humphrey LL. Patient-Centered Outcomes among Lung Cancer Screening Recipients with Computed Tomography: A Systematic Review. *J Thorac Oncol* 2014;9(7):927-34. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000210
 14. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(21):1980. DOI: 10.1056/NEJMoa1209120
 15. Potter AL, Costantino CL, Suliman RA, Haridas CS, Senthil P, Kumar A, et al. Recurrence After Surgery for Non-small-cell Lung Cancer in the National Lung Screening Trial. *Ann Thorac Surg* [citado 25 de julio de 2023];0(0). Disponible en: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(23\)00615-X/abstract](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(23)00615-X/abstract). DOI: 10.1016/j.athoracsur.2023.06.004
 16. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021;325(10):971-87. DOI: 10.1001/jama.2021.0377
 17. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020;382(6):503-13.
 18. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;91:1166-75. DOI: 10.1164/rccm.201408-1475OC
 19. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200736
 20. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6
 21. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. *J Thorac Oncol* 2015;10:890-6. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000530
 22. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whyne DK, Devaraj A, Brain KE, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016;71:161-70. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207140
 23. Sadate A, Occean BV, Beregi JP, Hamard A, Addala T, de Forges H, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer* 2020;134:107-14. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.035
 24. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2020;35(10):3015-25. DOI: 10.1007/s11606-020-05951-7
 25. Li N, Tan F, Chen W, Dai M, Wang F, Shen S, et al. One-off low-dose CT for lung cancer screening in China: a multicentre, population-based, prospective cohort study. *Lancet Resp Med* 2022;10(4):378-91. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00560-9
 26. Un nuevo enfoque sobre el cribado del cáncer (Recomendación del Consejo). Acceso 24 de julio de 2023. Disponible en: <https://www.consilium.europa.eu/es/press/press-releases/2022/12/09/council-updates-its-recommendation-to-screen-for-cancer/>
 27. El Proyecto CASSANDRA de cribado de cáncer de pulmón arrancará en más de 20 hospitales que representan a 14 comunidades autónomas, con el apoyo de sociedades científicas, asociaciones de pacientes y fundaciones | separ [Internet]. [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/2446>
 28. American College of Radiology. Lung-RADS 2022. [Internet] [citado 29 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/Lung-RADS2022.pdf>
 29. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. *N Engl J Med* 2013;369(10):910-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1214726
 30. Moldovanu D, de Koning HJ, van der Aalst CM. Lung cancer screening and smoking cessation efforts. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10:1099-109. DOI: 10.21037/tlcr-20-899
 31. Variation in Model-Based Economic Evaluations of Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer: A Methodological Review - Value in Health [Internet]. [citado 30 de julio de 2023]. Disponible en: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(21\)03176-4/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301521031764%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(21)03176-4/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301521031764%3Fshowall%3Dtrue)
 32. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *The Lancet* 2023;401(10374):390-408. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01694-4
 33. Pham D, Bhandari S, Pinkston C, Oechsl M, Kloecker G. Lung Cancer Screening Registry Reveals Low-dose CT Screening Remains Heavily Underutilized. *Clin Lung Cancer* 2020;21(3):e206-11. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.09.002
 34. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection Criteria for Lung-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2013;368(8):728-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1211776
 35. Disparities in Lung Cancer Screening: A Review. *Annals of the American Thoracic Society* [Internet]. [citado 28 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201907-556CME?>