UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Programa de Doctorado
en Tecnologías para la Salud y el Bienestar

DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE PULMÓN: UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE BAJA DOSIS DE RADIACIÓN

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:
Encarnación Martínez Pérez

DIRIGIDA POR:
Dr. Juan Carlos Peñalver Cuesta
Dr. Estanislao Arana Fernández de Moya
Prof. Dr. David Moratal Pérez

Valencia, julio de 2017

UPV

Programa de Doctorado

en Tecnologías para la Salud y el Bienestar

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

"DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE PULMÓN: UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE BAJA DOSIS DE RADIACIÓN"

PRESENTADA POR:

Encarnación Martínez Pérez

Médico especialista en Neumología

DIRIGIDA POR:

Dr. Juan Carlos Peñalver Cuesta

Dr. Estanislao Arana Fernández de Moya

Prof. Dr. David Moratal Pérez

Valencia, julio de 2017

TESIS DOCTORAL

"DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER DE PULMÓN: UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE BAJA DOSIS DE RADIACIÓN"

PRESENTADA POR:

Encarnación Martínez Pérez, *Licenciada en Medicina y Cirugía y Facultativo Especialista de Neumología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología.*

DIRIGIDA POR:

Dr. Juan Carlos Peñalver Cuesta*, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Cirugía Torácica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.*

Dr. Estanislao Arana Fernández de Moya*, Doctor en Medicina y Facultativo Especialista de Radiodiagnóstico de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.*

Prof. Dr. David Moratal Pérez*, Profesor titular de la Universitat Politècnica de València, en el Departamento de Ingeniería Electrónica.*

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

*El **Dr. D. Juan Carlos Peñalver Cuesta**, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Cirugía Torácica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, el D**r. D. Estanislao Arana Fernández de Moya**, Doctor en Medicina y Facultativo Especialista de Radiodiagnóstico de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología y el **Prof. Dr. D. David Moratal Pérez**, Profesor titular de la Universitat Politècnica de València, en el Departamento de Ingeniería Electrónica.*

CERTIFICAN:

*Que la tesis doctoral titulada **"Diagnóstico precoz del cáncer de pulmón: utilidad de la tomografía computarizada de baja dosis de radiación",** elaborada por Encarnación Martínez Pérez, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones y requerimientos necesarios para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.*

Valencia, 2 julio 2017

Fdo.: Dr. J. C. Peñalver Cuesta ***Fdo.: Dr. E. Arana Fernández de Moya***

Fdo.: Prof. Dr. David Moratal Pérez

A mi familia

“¡Cambiar el mundo,

amigo Sancho,

que no es locura ni utopía.

sino Justicia!

MIGUEL DE CERVANTES
(Don Quijote de la Mancha)

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mi hermano, por su apoyo y tenacidad en los tiempos difíciles.

A mi equipo de la Unidad de Diagnóstico Precoz de Cáncer de Pulmón, Carmen, Carmina, Paqui, Charo y Susana. Siempre he contado con vuestro apoyo y fidelidad, y mejor, vuestra amistad sincera.

Al Dr. Juan Carlos Peñalver, co-director de la tesis y alma esencial de ella. Su ayuda ha sido vital para manejar la base de datos y completar el análisis. Por su dedicación y exigencia en el trabajo.

Al Dr. Estanis Arana, co-director e impulsor de esta tesis. Por su confianza.

Al Prof. David Moratal, co-director. Por su orientación y paciencia.

Al Dr. José Padilla, impulsor de este trabajo. Por su ejemplo y generosidad, fuente de conocimiento y buena praxis.

Al Dr. José Cervera, investigador principal del programa. Por su generosidad y accesibilidad.

A la Dra. Julia Cruz y la Dra. María Barrios, por todo lo que he aprendido con ellas.

Al Servicio de Cirugía Torácica, Dra. Karol de Aguiar y Dr. Miguel Arrarás, por su apoyo incuestionable.

Al equipo de Radiología Intervencionista, Drs. Manolo González y Carlos del Toro, por su disposición.

A mis compañeros del IVO, especialmente del Servicio Medicina Interna, que facilitan mi trabajo. Son siempre un apoyo incuestionable.

A mis antiguos compañeros del Servicio de Neumología del Hospital La Fe, que me indicaron el camino y son mi referente. Algunos de ellos, mis amigos.

A mi marido, Joaquín, por su comprensión y estímulo.

A mis hijas, María y Andrea, porque son mi motor.

A mis pacientes.

ABREVIATURAS

AATS	*American Association for Thoracic Surgery*
ACCP	*American College of Chest Physicians*
ACR	*American College of Radiology*
ACS	*American Cancer Society*
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
AIS	*Adenocarcinoma in situ*
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*
ATS	*American Thoracic Society*
BAG	*Biopsia con aguja gruesa*
CARET	*β-Carotene and Retinol Efficacy Trial*
CMS	*Center for Medicare and Medicaid Services*
CP	*Cáncer de pulmón*
DANTE	*Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays (Italia)*
DEPISCAN	***(****Francia) Estudio piloto de detección precoz cáncer de pulmón francés*
DLCST	*Danish Lung Cancer Screening Trial*
E	*Especificdad*
EPOC	*Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*
ERS	*European Respiratory Society*
ESR	*European Society of Radiology*
FN	*Falso negativo*
FP	*Falso positivo*
IARC	*Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (OMS)*
IASLC	*International Association for the Study of Lung Cancer*
I-ELCAP	*International Early Lung Cancer Action Project*
ITALUNG	*ITAlian LUNG cancer CT screening trial. (Italia)*
JHLP	*John Hopkins Lung Project*
LLP	*Liverpool Lung Project*
LSS	*Lung Screening Study*
Lung-RADS	*Lung Imaging Reporting and Data System*

LUSI	*Lung Cancer Screening Intervention study (Alemania)*
MEDCAD	*Coverage Advisory Committee*
MIA	*Adenocarcinoma mínimamente invasivo*
MILD	*Multicentric Italian Lung cancer Detection*
MLP	*Mayo Lung Project*
mSv	*Milisieverts.*
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NCI	*National Cancer Institute*
NELSON	*Nederlands-Leuvens Laongkanker Screening ONderzoek (Dutch Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial)*
NLST	*National Lung Screening Trial*
NSS	*Número de cribados con TC necesarios para evitar una muerte.*
OMS	*Organización Mundial de la Salud*
PAAF	*Punción-aspiración con aguja fina*
PD	*Precisión diagnóstica*
PET-TC	*Tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computarizada*
PLCO	*The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Randomized Trial*
QALY (AVAC)	*Año de vida ganado ajustado a calidad de vida.*
RVN	*Razón de verosimilitud negativa o cociente de probabilidad negativo*
RVP	*Razón de verosimilitud positiva o cociente de probabilidad positivo*
S	*Sensibiidad*
TCBD	*Tomografía computarizada de baja dosis de radiación*
TCMD	*Tomografía computarizada multidetector*
UICC	*International Union Against Cancer*
UKLS	*United Kingdom Lung Cancer Screening Trial*
USPSTF	*United States Preventive Services Task Force*
VDT	*Tiempo en que se dobla el volumen del nódulo*
VN	*Verdadero negativo*
VP	*Verdadero positivo*
VPN	*Valor predictivo negativo*
VPP	*Valor predictivo positivo*

RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente y el que presenta una mayor mortalidad. Su pronóstico está relacionado directamente con el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Planteamos que un protocolo de diagnóstico bien estructurado basado en la tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TCBD), como el desarrollado por I-ELCAP y dirigido a una población de riesgo, es una herramienta útil en el diagnóstico precoz de esta enfermedad, que puede mejorar su supervivencia.

Material y métodos: Se incluyen personas asintomáticas ≥ 50 años, fumadores o exfumadores de, al menos, 10 paquetes-año, sin antecedentes personales oncológicos (salvo carcinomas basocelulares de piel). Se realiza una TCBD (≤ 120 kVps y ≤ 30 mAs) basal y anual, que identifica todos los nódulos pulmonares. Se establece un algoritmo de evaluación según criterios de tamaño y características morfológicas de los nódulos siguiendo el propuesto por I-ELCAP. En aquellos casos que, por su tamaño, evidencia de crecimiento, etc. hay sospecha de malignidad, se realiza estudio histológico. Ante diagnóstico de CP se establece el tratamiento adecuado. Todos los casos de CP son seguidos durante, al menos, 5 años.

Resultados: Se estudió a 4.951 personas (65,4 % varones) con una media de edad de 56,89 ± 5,26 años. El consumo medio de tabaco fue de 37,45 ± 23,41 paquetes-año, siendo el 54,8 % fumadores activos en el estudio basal. En el estudio basal 550 sujetos se identificaron como positivos. De 3.891 nódulos detectados, 692 (19,57 %) fueron considerados positivos (sólidos ≥ 5 mm o no sólidos ≥ 8 mm), de ellos, 38 tumores (36 CP). En el estudio anual, 224 sujetos mostraban uno o más nódulos. De los nódulos detectados, 288 (7,91 %) fueron considerados positivos, con 13 CP. En el 80 % de los casos el control se realizó con TCBD. En 5,8 % y 7,6 % de los nódulos positivos, en estudio basal y anual respectivamente, se indicó biopsia. La prevalencia fue del 0,89 y la incidencia del 0,1 %. La sensibilidad (S), especificidad (E), VPP y VPN en el estudio basal fue del 92,31 %, 89,54 %, 6,55 % y 99,93 % respectivamente (E y VPP

discretamente inferiores al considerar nódulos). Estos valores en el estudio anual fueron 76,92 %, 95,7 %, 4,52 % y 99,94 % respectivamente. Se detectó 52 tumores, 49 de ellos CP (79,17 % adenocarcinomas), 25 (52,08 %) de ellos en estadio I. La supervivencia global de los CP fue de 58,5 % a los 5 años y 67,1 % la supervivencia cáncer específica (75,8 % en los pacientes quirúrgicos).

Discusión: Estudiamos voluntarios, en su mayoría varones, con características demográficas similares a otras series. El estudio y la TCBD mostraron unos valores elevados de S, E y VPN. La elevada S resultó en un número elevado de FP. Entre el 90 – 94 % de los casos positivos sólo precisaron seguimiento con pruebas de imagen. En menos del 5 % se indicó biopsia, sin apenas complicaciones iatrogénicas. La prevalencia de CP fue inferior a otros estudios, justificada por la edad de la población. El 77,92 % de los CP fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, siendo su supervivencia a 5 años, del 75,8 %.

Conclusiones: La TCBD integrada en un programa elaborado de detección y evaluación de nódulos, permite diagnosticar CP en estadio precoz, cuando el tratamiento quirúrgico puede mejorar la supervivencia global de la población de riesgo.

RESUM

El càncer de pulmó (CP) és un dels tipus de càncer més freqüents i el que presenta una major mortalitat. El seu pronòstic està relacionat directament amb l'estadi de la malaltia en el moment del diagnòstic. Plantegem que un protocol de diagnòstic ben estructurat basat en la tomografia computada de baixa dosi de radiació (TCBD), com el desenvolupat per I-ELCAP i dirigit a una població de risc, és una eina útil en el diagnòstic precoç d'aquesta malaltia, que pot millorar la seua supervivència.

Material i mètodes. S'inclouen persones asimptomàtiques ≥ 50 anys, fumadors o exfumadors de, almenys, 10 paquets-any, sense antecedents personals oncològics (excepte carcinomes basocel·lulars de pell). Es realitza una TCBD (≤ 120 kVps i ≤ 30 mAs) basal i anual, que identifica tots els nòduls pulmonars. S'estableix un algoritme d'avaluació segons criteris de mida i característiques morfològiques dels nòduls seguint el proposat per I-ELCAP. En aquells casos que per la seua grandària, evidència de creixement, etc. hi ha sospita de malignitat, es realitza estudi histològic. Davant el diagnòstic de CP s'estableix el tractament adequat. Tots els casos de CP són seguits durant, almenys, 5 anys.

Resultats: Es va estudiar a 4.951 persones (65,4 % homes) amb una mitjana d'edat de 56,89 ± 5,26 anys. El consum mitjà de tabac va ser de 37,45 ± 23,41 paquets-any, sent el 54,8 % fumadors actius en l'estudi basal. En l'estudi basal 550 subjectes es van identificar com a positius. De 3.891 nòduls detectats, 692 (19,57 %) van ser considerats positius (sòlids ≥ 5 mm o no sòlids ≥ 8 mm), d'aquests, 38 tumors (36 CP). En l'estudi anual, 224 subjectes mostraven un o més nòduls. Dels nòduls detectats, 288 (7,91 %) van ser considerats positius. En el 80 % dels casos el control es va realitzar amb TCBD. En 5,8 % i 7,6 % dels nòduls positius, en estudi basal i anual respectivament, es va indicar biòpsia. La prevalença va ser del 0,89 i la incidència del 0,1 % La sensibilitat (S), especificitat (E), VPP i VPN en l'estudi basal va ser del 92,31 %, 89,54 %, 6,55 % i 99,93 % respectivament (E i VPP discretament inferiors en considerar nòduls). Aquests valors en l'estudi anual van ser 76,92 %, 95,7 %, 4,52 % i 99,94 %

respectivament. Es va detectar 52 tumors, 49 d'ells CP (79,17 % adenocarcinomes), 25 (52,08 %) d'ells en estadi I. La supervivència global dels CP va ser de 58,5 % als 5 anys i 67,1 % la supervivència càncer específica (75,8 % en els pacients quirúrgics).

Discussió: Estudiem voluntaris, majoritàriament homes, amb característiques demogràfiques similars a altres sèries. L'estudi i la TCBD van mostrar uns valors elevats de S, E i VPN. L'elevada S va resultar en un nombre elevat de FP. Entre el 90 – 94 % dels casos positius només van precisar seguiment amb proves d'imatge. En menys del 5 % es va indicar biòpsia, gairebé sense complicacions iatrogèniques. La prevalença de CP va ser inferior a altres estudis, justificada per l'edat de la població. El 77,92 % dels CP van ser sotmesos a tractament quirúrgic, sent la seua supervivència a 5 anys, del 75,8 %.

Conclusions: La TCBD integrada en un programa elaborat de detecció i avaluació de nòduls, permet diagnosticar CP en estadi precoç, quan el tractament quirúrgic pot millorar la supervivència global de la població de risc.

ABSTRACT

Lung cancer (LC) is one of the most frequent types of cancer and the one with the highest mortality. Its prognosis is directly related to the stage of the disease at the time of diagnosis. We propose that a well-structured diagnostic protocol based on low-dose radiation tomography (LDCT), such as the one developed by I-ELCAP and aimed at a population at risk, is a useful tool in the early diagnosis of this disease, which can improve their survival.

Material and methods: Asymptomatic persons ≥ 50 years, smokers or ex-smokers of at least 10 pack-years, with no oncological personal history (except basal cell carcinomas of the skin) are included. A baseline and annual TCBD (≤ 120 kVps and ≤ 30 mAs) is performed, which identifies all pulmonary nodules. An algorithm of evaluation according to size criteria and morphological characteristics of the nodules is established following the one proposed by I-ELCAP. In those cases that due to their size, evidence of growth, etc. there is malignancy suspicion, histological study is performed. Before the diagnosis of LC, the appropriate treatment is established. All cases of LC are followed for at least 5 years.

Results: A total of 4,951 people (65.4 % males) were studied, being their age average of 56.89 ± 5.26 years. The average consumption of tobacco was 37.45 ± 23.41 pack-years, with 54.8 % smokers active in the baseline study. In the baseline study 550 subjects were identified as positive. From 3,891 nodules detected, 692 (19.57 %) were considered positive (solids ≥ 5 mm or non-solids ≥ 8 mm), of which 38 tumours (36 LC). In the annual study, 224 subjects showed one or more nodules. Of the detected nodules, 288 (7.91 %) were considered positive. In 80 % of the cases the control was performed with TCBD. In 5,8 % and 7,6 % of the positive nodules, in basal and annual study respectively, biopsy was indicated. The sensitivity (S), specificity (E), PPV and NPV in the baseline study were 92.31 %, 89.54 %, 6.55 % and 99.93 % respectively (E and PPV discretely inferior when considering nodules). These values in the annual study were 76.92 %, 95.7 %, 4.52 % and 99.945% respectively. Fifty-two tumours were

detected, 49 of them LC (79.17 % adenocarcinomas), 25 (52.08 %) of them in stage I. The overall survival of LC was 58.5 % at 5 years and 67.1 % cancer-specific survival (75.8 % in surgical patients).

Discussion: We studied volunteers, mostly males, with demographic characteristics similar to other series. The study and the LDCT showed high values of S, E and NPV. The high S resulted in a high number of false-positives. About positive cases, only between 90 – 94 % of those needed to be follow-up with imaging tests. In less than 5 % biopsy was indicated, with hardly any iatrogenic complications. The prevalence of LC was lower than other studies, justified by the age of the population. 77.92 % of LC underwent into surgical treatment, and their 5-year survival rate was 75.8 %.

Conclusions: The LDCT integrated in an elaborate nodule detection and evaluation program allows the diagnosis of early-stage LC, when surgical treatment may improve the overall survival of the at-risk population.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 1

1.1. MOTIVACIÓN DEL TRABAJO 3

1.2. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO 7

1.2.1. Epidemiologia 7

1.2.2. Factores de riesgo 14

1.3. NECESIDAD DE CRIBADO EN EL CP 19

1.3.1. Precisión de los protocolos basados en la TCBD 25

1.4. PERSPECTIVA HISTÓRICA DEL CRIBADO EN EL CP 28

1.4.1. Cribados con radiografías simples de tórax 28

1.4.2. Cribados con TCBD. Estudios observacionales 35

1.4.3. Cribados con TCBD. Estudios aleatorizados 39

1.5. EL I-ELCAP 49

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 54

3. MATERIAL Y MÉTODOS 61

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO 63

3.2. EXAMEN TC 64

3.3. ALGORITMO DIAGNÓSTICO 68

3.4. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA 75

3.5. ESTADIFICACIÓN TUMORAL (TNM) 78

3.6 RECOGIDA DE DATOS. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN 81

3.6.1. Variables demográficas 81

3.6.2. Variables radiológicas 83

3.6.3. Variables de CP diagnosticados 84

3.6.4. Variables de seguimiento de CP 85

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO *85*

3.7.1. Estadística descriptiva *86*

3.7.2. Estadística comparativa *86*

3.7.3. Estudio epidemiológico y evaluación de pruebas diagnósticas *86*

4. RESULTADOS *91*

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO *93*

4.2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS *93*

4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS *98*

4.4. RESULTADOS RADIOLÓGICOS *106*

4.4.1. Resultados del estudio basal *106*

4.4.2. Resultados estudio anual *112*

4.4.3. Técnicas diagnósticas no radiológicas *118*

4.5. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y EVALUACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS *119*

4.6. RESULTADOS CP DETECTADOS *121*

4.6.1. Variables demográficas *122*

4.6.2. Análisis comparativo de variables demográficas *123*

4.6.3. Métodos de diagnóstico *124*

4.6.4. Tamaño tumoral *125*

4.6.5. Estudio histológico *126*

4.6.6. Estadificación *127*

4.6.7. Tratamiento *128*

4.6.8. Supervivencia *128*

5. DISCUSIÓN *133*

5.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS *135*

5.2. RESULTADOS RADIOLÓGICOS *141*

5.3. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y EVALUACIÓN PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ***143***

5.4. CP DETECTADOS ***149***

5.5. LIMITACIONES DEL CRIBADO ***152***

6. CONCLUSIONES ***161***

7. BIBLIOGRAFÍA ***167***

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. MOTIVACIÓN DEL TRABAJO

El cáncer de pulmón (CP) supone un importante problema de salud, siendo uno de los tipos de cáncer más frecuente y el que presenta una mayor mortalidad. En 2012 causó 1.590.000 muertes en todo el mundo, lo cual representa el 19,4 % de todas las muertes por cáncer[1].

Desde 1964, el tabaco ha provocado más de 20 millones de muertes y es, actualmente, la principal causa prevenible de enfermedad y de muerte prematura[2]. Se presenta como el factor etiológico más importante del CP, de forma que más del 90 % de los pacientes diagnosticados tienen una historia previa de consumo de tabaco. A pesar de que muchos de ellos fuman en el momento del diagnóstico, el mayor número de casos se diagnostica en exfumadores. Por otro lado, las medidas dirigidas a disminuir el consumo de tabaco no han supuesto una reducción paralela de la incidencia del CP. Se estima que el riesgo comienza a decrecer aproximadamente a los 5 años del abandono, pero nunca se iguala al riesgo de una persona que nunca haya fumado. Personas que cesaron de fumar a los 60, 50, 40 y 30 años, se estima que tienen un riesgo acumulado de CP para una edad de 75 años, de 10, 6, 3, y 2%, respectivamente[3].

La supervivencia global del CP a los cinco años no supera el 16 %, principalmente porque la mayoría de los pacientes presentan un estadio avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico (40 % son estadios IV, 30 % estadios III,

(7ª ed. TNM)), y no puede plantearse un tratamiento quirúrgico eficaz. Este pronóstico empeora significativamente con la progresión de la enfermedad, oscilando entre una supervivencia a 5 años del 73 % para el estadio IA al 58 %, 46 %, 36 %, 24 %, 9 % y 13 % para los estadios IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV, respectivamente[4]. En la última propuesta de la clasificación TNM, estiman una supervivencia a 5 años del 90 %, 85 % y 80 % para los estadios IA1, IA2 y IA3, respectivamente[5]. Así, Shi y cols.[6] demostraron una supervivencia a los 5 años de más del 80 % tras realizar una lobectomía con linfadenectomía en 185 casos donde el tumor era periférico y de 2 cm o menor. Este porcentaje mejoraba con tamaños más pequeños: 80 % en tumores entre 1,6 y 2 cm, 85 % en tumores de 1 a 1,5 cm y prácticamente del 100 % en tumores menores al centímetro.

Por tanto, parece lógico pensar que un cribado efectivo permitiría detectar en estadios precoces la enfermedad, antes de que el paciente presente síntomas y así poder aplicar un tratamiento curativo, reduciendo su mortalidad.

En la década de los 70, se pusieron en marcha varios estudios controlados en pacientes fumadores, que evaluaban el beneficio de la radiografía simple de tórax y la citología de esputo, en el diagnóstico precoz de CP: *Memorial Sloan-Kettering Study, Johns Hopkins Study y Mayo Lung Project,* entre otros[7-9]. Demostraron que en la población cribada se detectaban mayor número de tumores en estadio precoz, lo que mejoraba la tasa de supervivencia, pero sin que supusiera una reducción en la mortalidad global.

La introducción de la tomografía computarizada multidetector (TCMD) a principios de los años 90, supuso un importantísimo avance tecnológico y una herramienta excelente para la detección de pequeños nódulos.

A partir del 2000 se inician múltiples estudios en población con alto riesgo de desarrollar un CP (fumadores o exfumadores), utilizando la tomografía computarizada con baja dosis de radiación (TCBD), siendo los más importantes: *Early Lung Cancer Action Program* (ELCAP)[10] y *National Lung Screening Trial* (NLST) en EE.UU.[11-13] y el *Dutch Belgian Lung Cancer Screening Trial* (NELSON) en Europa [14-17]. Otros estudios a

destacar son *el Mayo CT Screening Study* en EE.UU.[18]; el estudio alemán LUSI *(Lung Cancer Screening Intervention)*[19], el *Milan* MILD *Trial,* DANTE *(Detection and screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays)*[20, 21] e ITALUNG en Italia[22, 23], DEPISCAN en Francia[24], DLCST *(Danish Lung Cancer Screening Trial)* en Dinamarca[25, 26], el *United Kingdom Lung Cancer Screening Trial* (UKLS)[27].

Los programas de cribado, como I-ELCAP (*International Early Lung Cancer Action Program*), han demostrado que son capaces de identificar un CP de menor tamaño que los que encontramos en la práctica clínica habitual y, por tanto, de mejorar sus perspectivas de curación[10, 28, 29]. En esta línea, a pesar de que en la séptima clasificación TNM[4] el T1a agrupa los tumores ≤ 2 cm, se ha demostrado que la supervivencia para tumores de 1 cm o menos, llega a ser del 95 %[28-30].

El NLST es el primer estudio de cribado aleatorizado en personas de alto riesgo, que mostró una reducción de la mortalidad por CP de, al menos, un 20,3 % en el grupo cribado con TCBD frente al seguimiento con radiografía de tórax y del 6 % en la mortalidad por todas las causas[31]. Estos resultados supusieron un giro importante en la aceptación de estos programas. De tal forma que, hoy en día, las principales sociedades médicas estadounidenses recomiendan la detección precoz de CP en personas de alto riesgo.

Así, desde febrero de 2012, el *Lung Cancer Screening Panel of the National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en Estados Unidos, recomienda el cribado con TCBD a personas de alto riesgo de CP entre 55 y 74 años, como definió el NLST[32], y con otros criterios más amplios, en base a otros estudios no aleatorizados y observacionales. Sujetos mayores de 50 años, con una historia de tabaquismo de 20 años-paquete y otros factores de riesgo adicionales (enfermedad pulmonar crónica, exposición ocupacional o exposición a radón, historia de cáncer de pulmón previo, linfomas, cáncer de cabeza o cuello o relacionado con el tabaco y antecedentes familiares de cáncer de pulmón), serían susceptibles de realizarse un TCBD anual. No lo aconseja en situaciones de moderado y bajo riesgo[33].

En mayo 2012, la *American Cancer Society (*ACS*),* la *American College of Chest Physicians (*ACCP*),* la *American Society of Clinical Oncology (*ASCO*)* y la NCCN, publican una revisión conjunta sobre el cribado de CP[34] y una guía de práctica clínica, siguiendo los criterios del NLST, pero no determinando la duración y frecuencia del cribado[35].

En junio 2012, la *American Association for Thoracic Surgery* (AATS), recomienda el cribado anual con TCBD a personas entre los 55 y 79 años con riesgo alto (> 30 paquetes-año), sin limitar el tiempo transcurrido desde el abandono del tabaco[36]. Igualmente, lo aconsejan, con un nivel de evidencia 2, a fumadores entre 50 y 79 años con una historia de tabaquismo de 20 años-paquete, al menos, y otros factores que aumenten el riesgo acumulado de CP ≥ 5 % en los siguientes 5 años. Con un nivel de evidencia 3, los pacientes tratados de CP con una supervivencia de 4 años sin evidencia de recaída, también serían incluidos en el cribado.

En junio 2013, la ACS publica nuevas guías, recomendando la detección precoz, en base a criterios NLST, hasta los 74 años, en centros con experiencia extensa y equipo multidisciplinar, habiendo expuesto al paciente los beneficios y riesgos del programa, y ofrecido ayuda para abandonar el hábito tabáquico[37].

En marzo 2014, la *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) publica sus recomendaciones[38]. Ofrece la detección precoz a adultos sanos entre los 55 y 80 años de edad con una historia de tabaquismo de 30 años-paquete o más y que haya fumado en los 15 años previos. No especifica la duración del cribado, pero éste se suspendería cuando el abandono de tabaco supere los 15 años o se presente un problema de salud que limite la esperanza de vida o la capacidad de recibir un tratamiento quirúrgico curativo (recomendación grado B). Cualquier proceso que reciba un grado B de evidencia desde la USPSTF, tiene que ser cubierto por las compañías aseguradoras. Amplía el estudio hasta los 80 años, atendiendo a estudios que muestran un balance positivo en beneficios-riesgos y una mayor reducción de mortalidad en población mayor de 65 años[39]. Pinsky y cols., tras evaluar resultados del NLST por franjas de edad, concluyen que, en el grupo de mayores de 65 años, la detección precoz parece más eficiente, con mayor valor predictivo positivo, siendo necesario cribar a 245 personas para evitar una muerte, frente a 364 en el grupo con

edad entre 55 y 64 años[40]. En abril 2014, la agencia *Center for Medicare and Medicaid services* (CMS) y *Coverage Advisory Committee* (MEDCAD) se posicionaron en contra de cubrir la detección precoz entre sus servicios, alegando una tasa elevada de falsos positivos, la posibilidad de realizar el seguimiento a población fuera de los criterios, la incapacidad para asegurar imágenes de calidad con baja dosis de radiación, así como su interpretación y los protocolos en la práctica clínica habitual. Pero en febrero de 2015, en contra del comité asesor, Medicare anunció su decisión de cubrir la detección precoz en población entre 55 y 77 años, sin síntomas de enfermedad, con una historia de tabaquismo de al menos 30 años-paquete, fumadores o exfumadores que abandonaron el hábito hace menos de 15 años.

La *European Society of Radiology* (ESR) y la *European Respiratory Society* (ERS) recomiendan la detección precoz dentro de programas integrales y de calidad, en ensayos clínicos o en la práctica clínica habitual siempre en centros médicos acreditados y desarrollado por equipos multidisciplinares, con medidas de seguimiento que garanticen la calidad, los resultados y el coste-efectividad[41].

1.2. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

1.2.1. Epidemiologia

El informe de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), muestra que, en 2012, se registraron 14,1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo, de los cuales 1,8 millones eran CP (12,9 % del total de tumores excluyendo cutáneos no melanoma). Es el tumor más frecuente en la mayoría de países entre los varones (en los países desarrollados, se sitúa por detrás del cáncer de próstata) y el tercero en frecuencia en la mujer, y es la principal causa de muerte por cáncer en ambos sexos (1,59 millones de muertes por CP, 19,4 % del total de muertes por cáncer)[1].

En los países más desarrollados, el cáncer es ya la principal causa de mortalidad, por delante de las enfermedades cardiovasculares, gracias a los controles de salud y los avances en el manejo de estas últimas. El CP es la causa más común de muerte por cáncer, produce una de cada cinco. Dado su alto grado de fatalidad, el patrón geográfico de mortalidad sigue al de incidencia (la relación entre mortalidad e incidencia es de 0,87).

Las tasas de incidencia del CP estandarizada por edad estimadas son más altas en Europa Central y del Este (53,5 por 100.000 habitante) y Asia Oriental (50,4 por 100.000 habitantes). En las mujeres, las tasas de incidencia son más bajas y su patrón geográfico es diferente, principalmente reflejando la exposición al tabaco. Así, las mayores tasas se dan en Norteamérica (33,8 por 100.000 habitantes) y Norte de Europa (23,7); y las más bajas, como en el caso de los varones, en África Occidental y Central (1,1 y 0,8 respectivamente). La tasa de Asia Oriental de 19,2, relativamente alta, es llamativa dado el bajo índice de fumadoras en esa región[1].

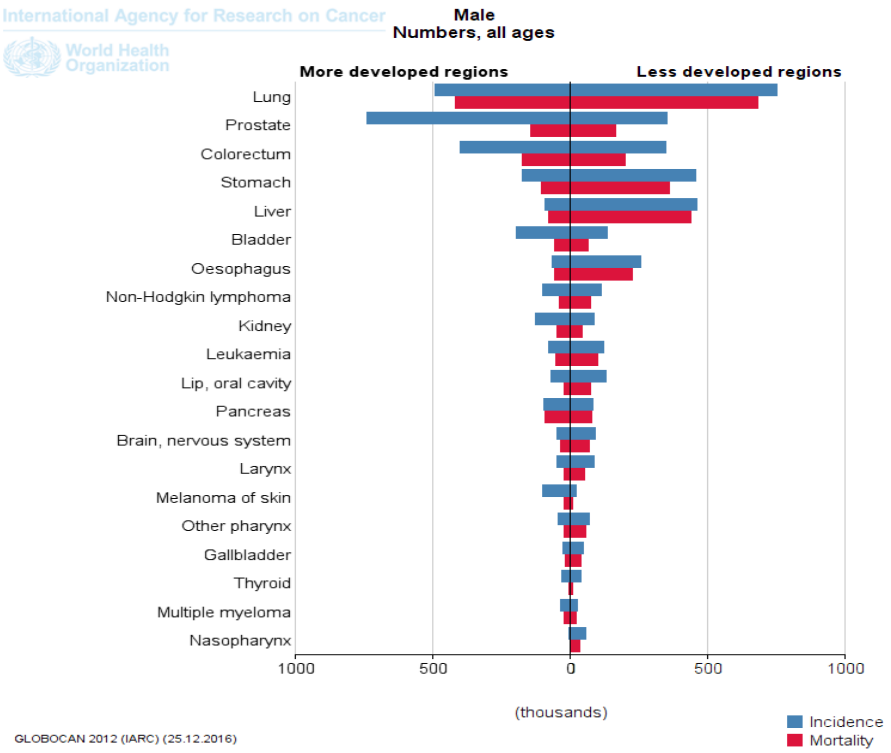


Figura 1: *Nuevos casos de cáncer (incidencia) y muertes (mortalidad) (millares) en hombres en regiones más y menos desarrolladas del mundo en 2012.*

Los patrones de incidencia en EEUU reflejan los cambios en la práctica clínica y las mejoras en los programas de prevención y control del cáncer[42]. El pico de incidencia de cáncer de próstata que se registró a principios de los 90, fue debido a un mayor número de casos diagnosticados asintomáticos, como resultado de la determinación del antígeno específico prostático (PSA). Los cambios en la incidencia del cáncer de mama, reflejan el efecto de la detección precoz por la implementación de mamografías periódicas y también el patrón reproductivo, con el uso de tratamiento hormonal anticonceptivo. El incremento en la incidencia del CP en las mujeres durante los años 80, fue debido a su incorporación al hábito tabáquico durante las dos décadas previas.

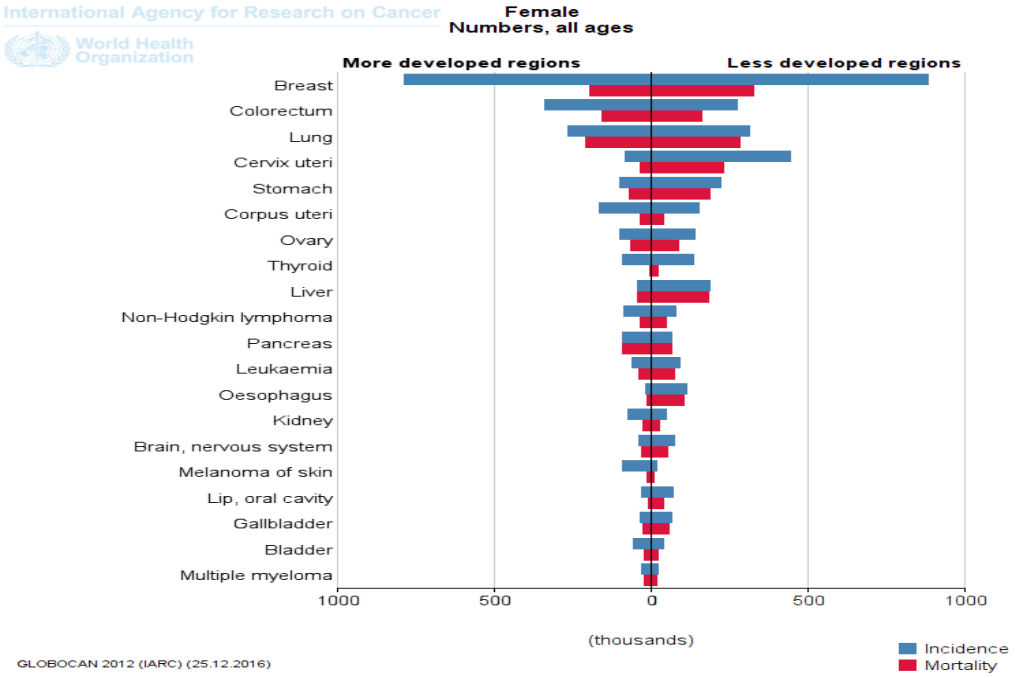


Figura 2: *Nuevos casos de cáncer (incidencia) y muertes (mortalidad) (millares) en mujeres en regiones más y menos desarrolladas del mundo en 2012.*

La incidencia de CP comienza a disminuir entre los hombres a mediados de los 80 y entre las mujeres, de forma sutil, a mediados de los 2000 (consecuencia de una reducción en la prevalencia del tabaco). Esto se refleja en una mayor reducción de la mortalidad entre los hombres. Entre 2002 y 2012, la mortalidad por CP decreció en la Unión Europea un 13,5 %, mientras que aumentó un 17,5 % para las mujeres[43, 44]. En

EEUU, entre 1990 y 2012, la mortalidad entre los hombres se redujo 38 % y un 13 % entre las mujeres, entre 2002 y 2012, gracias al control sobre el hábito tabáquico[42].

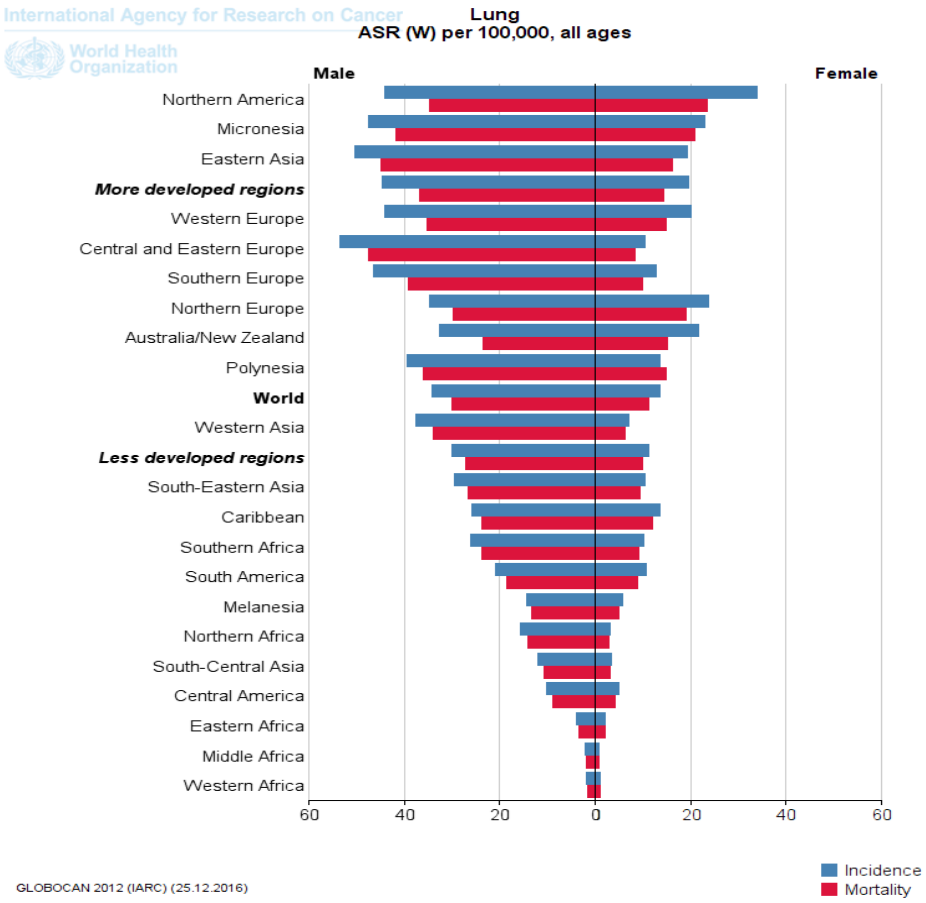


Figura 3: *Tasas estimadas de incidencia y mortalidad de cáncer de pulmón, por 100.000 habitantes y sexo, en el mundo. Fuente: GLOBOCAN 2012.*

Entre los países de la Unión Europea (GLOBOCAN)[45], en 2012, el CP se sitúa en segundo lugar en frecuencia de incidencia entre los hombres (213.663 casos, con una tasa estandarizada por edad de 45,1 casos por 100.000 habitantes por año), por detrás del de próstata. Entre las mujeres, en tercer lugar, tras el de mama y colon (98.982 casos, tasa de 18,2 %). Es el que produce una mayor mortalidad entre los hombres y el segundo en las mujeres, a poca distancia del de mama, a pesar de una muy superior prevalencia en este último (tasas estandarizadas de mortalidad 37,7 y 14 para hombres y mujeres respectivamente).

Según los datos de incidencia de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)[46] y de mortalidad proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística

(INE), así como de supervivencia de los registros españoles, en España el cáncer es la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares (desde 2000 en los hombres es la primera causa de muerte). Tres de cada 10 defunciones en hombres y dos de cada 10 en mujeres fueron a causa de cáncer. El número de casos de cáncer/año estimados para 2014 es de 241.284. El tumor más frecuente fue el de colon-recto, siguiéndole el de próstata, pulmón y mama, en ese orden. Por sexos, en el hombre el más frecuente fue el de próstata, colon-recto y pulmón (discretamente inferior al anterior). En mujeres los más frecuentes fueron el de mama, colon-recto y cuerpo uterino; ocupando el de pulmón el cuarto lugar.

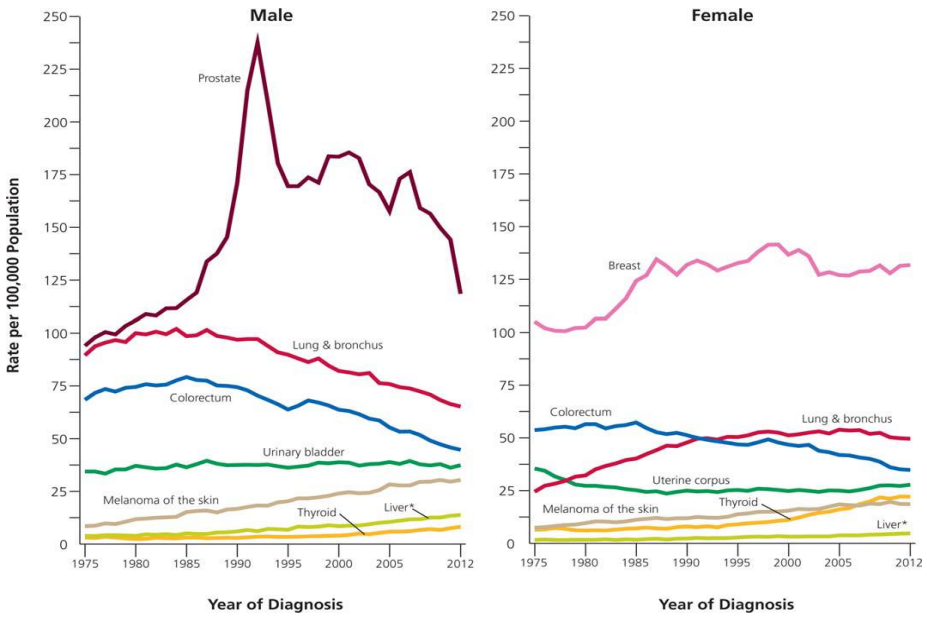


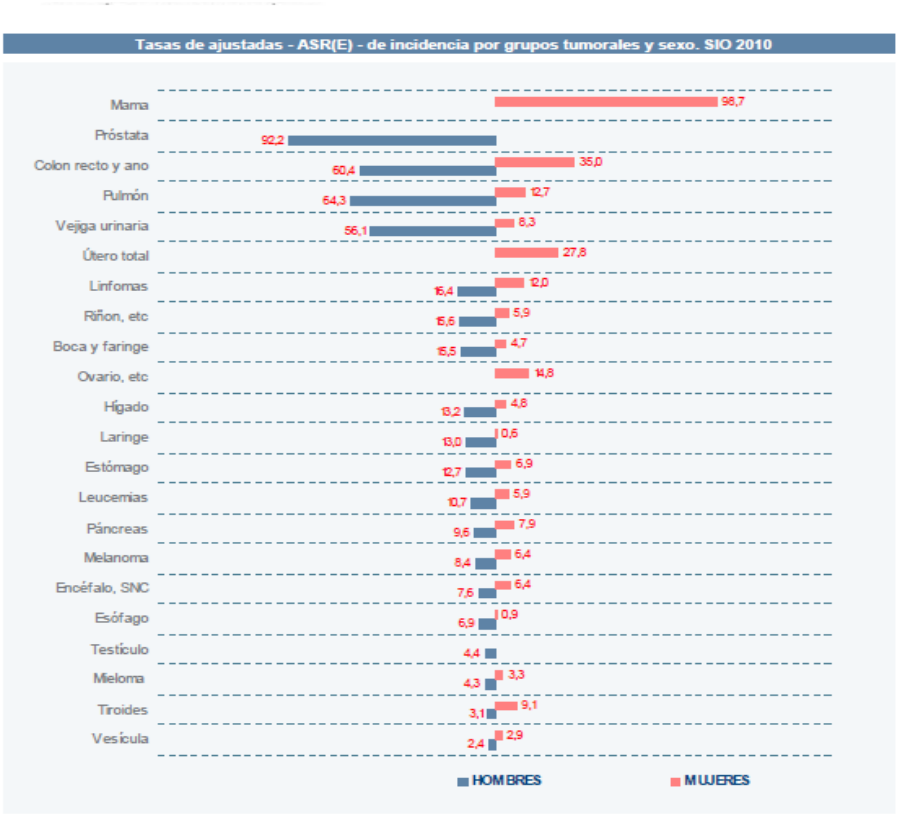
Figura 4: *Tendencias en la incidencia de cánceres, por sexo, en EEUU entre 1975 y 2012. Fuente: Siegel, y cols. Cancer Statistics, 2016.*

La incidencia estimada de CP por el *European Cancer Observatory* (EUCAN)[47] para España en 2012 fue 26.715 casos nuevos (tasa estandarizada ajustada a la edad 30,3 por 100.000 habitantes y año, en varones esta tasa se sitúa en 52,5 y en mujeres 11,3). Las tasas que proporciona REDECAN son más elevadas (75,8 y 16,6 por 100.000 para hombres y mujeres respectivamente). En el periodo 2003-2007, La Rioja, Canarias y Granada presentan unas tasas de alrededor de 43 por 100.000, muy bajas en comparación con Mallorca (59,5 por 100.000) y Asturias (59,4 por 100.000). En las últimas décadas se ha producido un descenso del consumo de tabaco en hombres y un aumento con posterior estabilización en mujeres. Según la última encuesta del INE de

2013, 28 % de los varones y 20 % de las mujeres son fumadores. Y siguiendo esta tendencia, la incidencia entre los hombres está disminuyendo, no así la de las mujeres. Pasaron de una tasa estandarizada de 7,0 en el período 1993-97 a una tasa de 11,2 en 2003-07. O sea, la proporción de hombres con CP fue 9,6 superior a las mujeres en el primer período, en el segundo era de 6,3.

El patrón geográfico y temporal de mortalidad es semejante al de incidencia. En 2012 murieron 21.511 personas (17.683 hombres y 3.828 mujeres), el 27 % de todas las muertes por cáncer entre los hombres. La supervivencia relativa a 5 años ajustada por edad del CP en el periodo 2000-2004 fue del 10 % (posición intermedia en el contexto europeo). Según un Informe de Salud 2013 sobre indicadores de la *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD), que aporta datos sobre cambios en las tasas de mortalidad por cáncer entre 1990 y 2011, se ha producido un descenso del 13 %, que se encontraría en la media de los países de la OECD, pero que es muy inferior a otros países europeos (Suiza o Luxemburgo son los que más descendieron) o a EE.UU.

La vigilancia del cáncer en la Comunidad Valenciana[48] se realiza a través del Sistema de Información del Cáncer (SIC), que está integrado por dos registros poblacionales, el Registro de Tumores Infantiles de la Comunidad Valenciana y el Registro de Tumores de Castellón, ambos con una cobertura del 13 %, y el Sistema de Información Oncológico (SIO) que es el instrumento que permite realizar estimaciones de incidencia para todo el territorio valenciano. Los casos de cáncer estimados en el año 2010 en la Comunidad Valenciana fueron 23.871 y los casos de CP, 2.386 (tasa ajustada a la población europea de 36,5 por 100.000). En 2010 en nuestra comunidad, el CP fue el segundo más frecuente entre los hombres, tras el de próstata, y seguido por el de colon-recto. En las mujeres, el orden de incidencia sería mama, colon-recto, útero, ovario y pulmón. Las muertes por cáncer en ese año fueron 10.600, de las que 62 % eran hombres, siendo la causa principal el CP, aunque en las mujeres se sitúa en tercer lugar, por detrás del de mama y colon-recto. Figura 5.



ASR(E): tasas ajustadas por edad método directo (población estándar europea) por 100.000 habitantes
Fuente: Sistema de Información Oncológico
Elaboración: Servicio de estudios epidemiológicos y estadísticas sanitarias. DGSP.

Figura 5: *Tasas de incidencia ajustadas por edad en la CV 2010, por grupos tumorales y sexo. SIO 2010.*

Aunque con diferencias temporales y geográficas, durante las últimas tres décadas, se ha observado un incremento en la incidencia de adenocarcinoma comparado con otros tipos histológicos en los países occidentales hasta el punto de ser la estirpe histológica más frecuente en países como Holanda o EE.UU.[49, 50]. Este cambio en la morfología de las neoplasias pulmonares, no sólo responde a variaciones en la clasificación o en los métodos diagnósticos, sino también a otros factores como la historia de tabaquismo activo o pasivo, la exposición ocupacional, la dieta, la contaminación y otros factores ambientales.

Doll y cols. establecieron por primera vez una estrecha relación entre el hábito de fumar y el riesgo de padecer un CP[51]. En un trabajo posterior, estos autores comprobaron que existía una estrecha relación entre tabaco y estirpe histológica, por cuanto que el carcinoma epidermoide y el carcinoma de células pequeñas eran más frecuentes entre los fumadores, mientras el adenocarcinoma lo era entre los no fumadores[52].

Ciertamente, el adenocarcinoma es el tumor más frecuente entre la población no fumadora, con una incidencia que varía entre el 40 % y el 76 % según distintos países[53], pero como hemos comentado anteriormente, se ha observado un fuerte incremento en la incidencia del adenocarcinoma en la población fumadora, sobre todo en el sexo femenino[49]. Este incremento en la frecuencia se ha atribuido a la introducción en el mercado de cigarrillos con filtro y bajos en nicotina y alquitrán, lo que condicionaría que las inhalaciones de humo fueran más intensas, penetrando más profundamente los agentes carcinogénicos en zonas pulmonares periféricas[53, 54]. Este hecho induciría a mutaciones K-ras que se asocian especialmente al desarrollo de adenocarcinoma y que se relacionan con un peor pronóstico[55].

En cuanto al carcinoma de células pequeñas se ha comprobado un descenso en su incidencia. En EE.UU. ha disminuido desde el 17,3 % en 1986 hasta el 12,9 % en 2002. Este cambio se ha atribuido principalmente al menor consumo de tabaco en dicho país, aunque no se puede descartar algún otro condicionante, como los cambios en los criterios clasificatorios, de modo que algunos tumores con diferenciación neuroendocrina, anteriormente clasificados como variedades del carcinoma microcítico, hoy se considerarían de estirpe no microcítica[56].

Sin embargo, y a pesar de haber experimentado un declive porcentual en la incidencia de la estirpe epidermoide en los últimos 20-30 años, el estudio EpicliCP-2003 en España mostró una incidencia del 37,7 %. Por otro lado, el carcinoma de células pequeñas todavía representa alrededor del 20 % en el citado estudio[57].

1.2.2. Factores de riesgo

Una parte esencial de cualquier cribado de CP es identificar la población con un alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Los patrones geográficos y temporales de incidencia de CP, y también los de mortalidad, están determinados principalmente por el consumo de tabaco, el principal factor etiológico. Otros factores como la susceptibilidad genética, dieta, exposición ocupacional a determinados agentes o la

contaminación ambiental actuarían independientemente o en sinergia con el tabaco en la carcinogénesis pulmonar[58, 59].

El **tabaco** es la principal causa de todos los tipos histológicos de CP. La relación causal fue identificada ya en 1939, demostrada en estudios epidemiológicos en los años 50 y reconocida por organismos de salud público a mediados de los 60[60]. Se considera responsable del 85-90 % de todas las muertes por CP, además de estar relacionado con otros cánceres y enfermedades. Su importancia en la etiología del CP complica la investigación de otras causas. El humo del tabaco contiene más de 7.000 componentes, de los que más de 50 son conocidos carcinógenos que incrementan el riesgo de mutaciones a nivel celular[61]. La FDA recientemente ha estableció una lista de 90 componentes tóxicos y potencialmente nocivos que forman parte del humo o de productos del tabaco.

El patrón geográfico y temporal de la enfermedad refleja el consumo de tabaco acumulado durante las décadas previas. La relación de causalidad es dosis-respuesta, aunque no hay un nivel mínimo de exposición al tabaco libre de riesgo. El riesgo relativo para desarrollar CP es 20 veces mayor en los fumadores que en los no fumadores[2]. Doll y cols. encontraron un riesgo entre 20 y 50 veces mayor[62]. Consideraron la duración del hábito como el factor más determinante de riesgo. Este disminuye en exfumadores, pero nunca podrá igualarse a los no fumadores[3]. Los denominados cigarros *light,* bajos en nicotina y alquitrán, supusieron un cambio en la localización de la enfermedad hacia zonas más periféricas y en la histología, pasando de predominantemente escamosos a adenocarcinomas[63].

Los fumadores pasivos (*second-hand smoke*) también tienen un riesgo más alto de CP, tal y como lo muestran estudios epidemiológicos, aunque con resultados débiles o variables. Por ello, no es una población que se incluya en los protocolos de detección precoz de CP. Un metaanálisis de 37 estudios publicados estimó un RR de 1,24 (95 % CI, 1,13-1,36) para adultos no fumadores que vivían con un fumador[64]. Los datos son inconsistentes durante la infancia y más aún al intentar conocer el riesgo en la edad adulta.

Algunos estudios han sugerido que la mujer era más vulnerable al efecto del tabaco, pero en este momento se considera que ambos sexos tienen un riesgo similar para el mismo grado de tabaquismo[65].

Múltiples estudios han sugerido un mayor riesgo de enfermedad en parientes de primer grado de pacientes con CP, incluso ajustado a edad, sexo y hábito tabáquico[66]. Un metaanálisis de 28 estudios caso-control y 17 estudios de cohorte observacionales, mostró un riesgo relativo de 1,8 (95 % CI, 1,6-2,0) para individuos con un hermano, padre o un familiar de primer grado con CP[67]. El riesgo es mayor en individuos con múltiples miembros de la familia afectos o cuando el diagnóstico ha sido a edad temprana.

Pacientes con síndromes familiares que predisponen al desarrollo de cánceres, como retinoblastoma o el síndrome de Li-Fraumeni, caracterizados por una mutación en el gen supresor tumoral p53, presentan un incremento sustancial del riesgo de CP si fuman[68].

Existe evidencia de que pacientes supervivientes a linfomas, cánceres de cabeza y cuello, CP y otros cánceres relacionados con el tabaco como el de esófago, muestran un mayor riesgo para nuevos tumores primarios. Pacientes que han superado un CP de células pequeñas, tienen mayor riesgo de desarrollar un nuevo primario (multiplicado por 3,5), principalmente CP de células no pequeñas[69]. Riesgo que se incrementa si continúan fumando y si han sido tratados con radiación torácica (13 veces mayor riesgo para desarrollar un nuevo primario pulmonar) y agentes alquilantes (RR de 9,4)[70]. Pacientes tratados por linfoma Hodgkin, el RR de un nuevo primario pulmonar es de 4,2 si fue tratado con agentes alquilantes y 5,9 si se trató con ≥ 5 Gy de radiación, y aditivo si recibían ambos tratamiento[71]. En aproximadamente el 9 % de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, encontramos nuevos tumores primarios. La mayoría de estirpe histológica escamosa y más de un tercio en el pulmón. En pacientes con cáncer de laringe, el pulmón es la localización más frecuente de segundos primarios[72]. Por otro lado, sabemos que aquellos que fueron tratados con éxito de un cáncer relacionado con el tabaco y dejaron de fumar, tienen menor riesgo de un segundo tumor que los que continúan fumando[73].

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen un riesgo incrementado de CP y numerosos estudios sugieren que este riesgo es independiente al tabaco[74] y que el cribado podría hacer descender la mortalidad por CP en esta población de riesgo[75], y aunque se ha relacionado con el grado de obstrucción, incluso sin ella en casos de enfisema, el riesgo está incrementado[76, 77]. Otros autores como Powell y cols. discrepan en base a sus resultados y concluyen que es imposible excluir en las cohortes publicadas un efecto residual del tabaco[78]. Un metaanálisis de estudios caso-control, encuentra un RR de 1,8 (95 % CI, 1,3-2,3) entre asmáticos que nunca han fumado para desarrollar CP[79]. Para ilustrar el efecto de confusión del tabaco, analizaron sus datos con siete estudios de cohorte que no tenían en cuenta el factor tabaco y encontraron un RR de 1,4 (95 % CI=1,2-1,6). Otro metaanálisis observó una mayor incidencia de CP escamosos y de célula pequeña en los dos primeros años del diagnóstico de asma, pero los asmáticos diagnosticados hacía 10 años o más, no presentaban un riesgo aumentado, no pudiendo establecer una relación causal[80].

Pacientes con tuberculosis pulmonar también presenta un riesgo incrementado de CP (RR 1,5), que aumentaba a los 20 años del diagnóstico de tuberculosis (RR 2,0), correlación también observada por la localización de las lesiones tuberculosas residuales[81]. No queda claro si el riesgo está provocado por efecto de la inflamación crónica o por la acción específica de las micobacterias. Existe una asociación positiva entre infección por *Chlamydia pneumoniae* y CP[82]. La fibrosis pulmonar aumenta el riego de CP, incluso cuando se considera otros factores como edad, sexo o hábito tabáquico, hallando un RR 8,25 (95 % CI, 4,7-11,48)[83]. Entre pacientes con antecedentes de exposición a asbesto que desarrollan una fibrosis intersticial, el riesgo de CP es mayor que los que no presentan fibrosis[84].

La exposición ocupacional juega un papel importante en la etiología del CP. Dos estudios han documentado la proporción de CP atribuida a agentes ocupacionales en el Reino Unido, con una media de 14,5 % y en Francia con 12,5 %[85, 86]. Unos 200 agentes son clasificados como conocidos o probables carcinógenos[87]. Entre los que afectan al pulmón se encuentran: asbesto, sílice, radón, metales pesados e

hidrocarburos aromáticos policíclicos. Las personas expuestas, si además fuman, ven incrementado su riesgo[88]. Todas las formas de asbesto (crisotil y anfíboles, incluyendo crocidolita, amosita y tremolita) son carcinógenas para el pulmón humano[89]. Entre los expuestos a cristales de sílice, como trabajadores de fundiciones, alfarerías, ceramistas, fábricas de ladrillos o cortadores de piedra, se observa un riesgo aumentado de CP, con una relación dosis-respuesta[90]. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos son un complejo grupo de agentes químicos producidos durante la combustión de material orgánico. Se ha constatado un incremento del riesgo de CP entre industrias y ocupaciones expuestas[91] Los motores de vehículos suponen una fuente importante de mezclas de hidrocarburos, principalmente los motores diésel[92].

La IARC clasifica la contaminación ambiental como un carcinógeno pulmonar establecido. La contaminación interior se considera como el principal factor de riesgo de CP en mujeres no fumadoras que viven en múltiples regiones de Asia, donde cocinan con carbón, madera o combustibles sólidos en áreas mal ventiladas o están expuestas a humos de aceites vegetales no refinados, como el aceite de colza.

El radón es un producto gaseoso derivado del uranio-238 y del radio-226 y emite α-partículas, siendo considerado como un factor de riesgo claro de CP. Los mineros subterráneos, expuestos a radón radiactivo y sus productos derivados, son una población de especial riesgo. Un metaanálisis realizado en 2005 muestra una relación lineal entre el radón detectado en el interior de casas y el riesgo de CP, que se incrementa en el caso de fumadores[93]. Hoy en día, la exposición es principalmente residencial. En USA se considera el segundo factor etiológico del CP.

La exposición a radiaciones ionizantes incrementa el riesgo de CP, como lo muestran estudios con supervivientes a la bomba atómica[94] o pacientes tratados con radioterapia (RR 1,5 – 2 para una exposición acumulada de 100 cGy[95].

Hay estudios caso-controles que evidencian un efecto protector del CP de una dieta rica en fruta y verdura, principalmente en vegetales crucíferos (brócoli, coliflor, berza, repollo, rábano, etc.) ricos en isotiocianatos[96]. Un consumo elevado de carne, especialmente frita o demasiado hecha, incrementa el riesgo de CP, en relación con la

producción de nitrosaminas durante su cocinado[97]. No hay evidencia de relación entre el consumo de grasas y CP[98]. Beber café en altas dosis, más de seis tazas al día, ha sido relacionado con CP, pero la relación era más débil al ajustar respecto el consumo de tabaco[99]. Hay alguna evidencia de la protección del té, en especial el té verde, en fumadores[100]. Dada la estrecha relación entre alcohol y tabaco, es difícil analizar el efecto del primero con precisión.

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) durante la menopausia tiene un resultado incierto sobre el riesgo de desarrollar un CP, mostrando los distintos estudios resultados dispares. Mientras algunos autores sí encontraron un riesgo mayor de CP asociado a terapias hormonales que combinan estrógenos y progestágenos[101], otros no mostraron incremento en el riesgo de CP entre mujeres postmenopaúsicas tratadas con estas terapias; aunque la mortalidad por CP (especialmente de células no pequeñas) era más alto entre las que recibían THS[102].

1.3. NECESIDAD DE CRIBADO EN EL CP

Se define cribado a la aplicación de procedimientos de selección (cuestionarios, examen físico, pruebas y test diagnósticos) a poblaciones de individuos aparentemente sanos con objeto de identificar, en la fase de latencia, a aquellos que pueden estar enfermos o que presentan un riesgo incrementado de padecer una determinada enfermedad porque presentan un determinado factor de riesgo.

Las finalidades del cribado son disminuir la morbimortalidad mediante una detección y un tratamiento precoz y adecuado en la etapa presintomática, aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de las personas que padecen la enfermedad frente a los resultados de un diagnóstico clínico habitual.

Para poner en marcha un programa de cribado, se debe tener en cuenta una serie de principios o criterios establecidos ya en 1968 y que siguen vigentes[103, 104] (Tablas 1 – 2).

La enfermedad debe ser un problema de salud importante.
Se debe conocer la historia natural de la enfermedad.
La enfermedad debe tener una fase de latencia identificada o de síntomas incipientes, ya que, para localizar y tratar eficazmente las enfermedades en una fase temprana, debe existir un periodo razonable en la evolución natural de la enfermedad durante el cual no haya síntomas.
Debe existir unos criterios de diagnóstico bien establecidos con una norma sobre qué personas deben tratarse como enfermos y debe seguirse una política claramente definida respecto a los sujetos "dudosos".
El tratamiento efectuado en la fase subclínica debe ser más efectivo que el efectuado después del diagnóstico clínico habitual.

Tabla 1: *Criterios de una enfermedad para ser objeto de un programa de cribado.*

La prueba debe ser aceptada por los usuarios, es decir, debe ser segura, rápida, sencilla, fácil de aplicar, poco molesta y eficaz.
Los resultados de las pruebas de cribado deben ser válidos (con una sensibilidad y especificidad suficientes) y fiables (un resultado es fiable cuando es reproducible). La prueba debe ser sensible si existe una grave perjuicio si no se detecta la enfermedad, y muy específica cuando los resultados falsos positivos pueden causar daño físico, emocional o económico.
El programa de cribado debe ser eficaz (considerando los sesgos propios: lead time bias*, length bias, sobrediagnóstico), efectivo y factible considerando la aceptabilidad, los costes, la capacidad y el rendimiento del programa.*
Evaluar la relación entre el beneficio y el daño

Tabla 2: *Criterios de la prueba y el programa de cribado.*

El CP y el cribado del mismo con TC, presentan muchas de las condiciones que se han establecido[104, 105]:

- La prevalencia del CP y su curso fatal, lo sitúan como un importante problema de salud.

- El CP se detectaría como un nódulo pulmonar solitario, antes de que produjera síntomas.
- El conocimiento de la historia natural de la enfermedad que actualmente tenemos, se ha adquirido de casos detectados cuando el paciente ha desarrollado signos y síntomas. El cribado nos ayudaría a conocer mejor la historia natural del CP, así como los factores etiológicos.
- Se estudiaría al grupo de población con un riesgo elevado de desarrollar CP. Entre los factores responsables de ese riesgo están la edad, el hábito tabáquico y el enfisema.
- Todos los hospitales disponen de las instalaciones y recursos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.
- La TCBD es actualmente una prueba válida para la detección de pequeños nódulos, con una alta sensibilidad y aceptada por la comunidad científica.
- Existe tratamiento eficaz de la enfermedad. Es ampliamente aceptado que el tratamiento en fase precoz supone una mejora del pronóstico. La supervivencia a los 5 años del CP en estadio I es mayor del 70 %, muy superior a la de todos los pacientes de CP, de 16 %[5].
- Estudio de costes favorable. Se consideraría el coste de todas las pruebas de diagnóstico, incluidas las realizadas en falsos positivos, y el coste del tratamiento. Esto comparado con el coste del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diagnosticada en la fase clínica, teniendo en cuenta el descenso de mortalidad que se produciría.

Hay que considerar que el programa de cribado incluye desde la identificación de la población en situación de riesgo hasta el diagnóstico de la enfermedad o de sus signos precoces y su tratamiento. Por ello es necesario un protocolo perfectamente diseñado, tanto en el seguimiento como en el diagnóstico y en el tratamiento de aquellas enfermedades que tengan una prueba positiva.

El cribado no es una técnica diagnóstica definitiva. La aplicación de pruebas de cribado es sustancialmente diferente a las pruebas clínicas de diagnóstico, y esto se debe tener en cuenta al diseñar el programa de cribado[106] (Tabla 3).

Prueba diagnóstica de cribado	***Prueba diagnóstica asistencial***
Aplicada a personas con buen estado de salud aparente	*Aplicada a personas con problemas definidos*
Para un colectivo	*Individualizada*
Menos precisa	*Más precisa*
Más barata	*Más cara*
No constituye base para el tratamiento	*Sí constituye base para un tratamiento*

Tabla 3: *Diferencias entre pruebas diagnósticas de un programa de cribado y las de la práctica asistencial.*

Por otro lado, los programas de cribado presentan una serie de sesgos que, en la mayoría de los casos son muy difíciles de eliminar y tienden a sobreestimar su eficacia/beneficios.

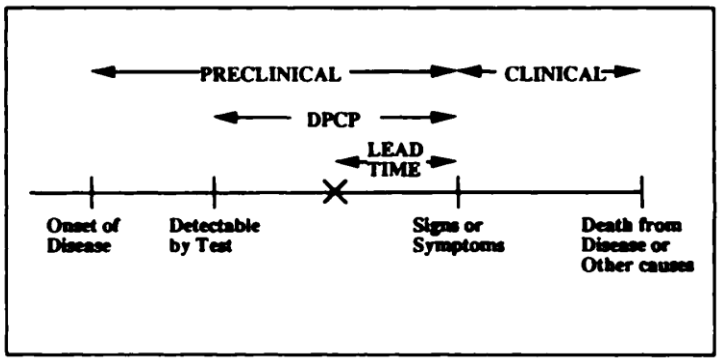


Figura 6: *Historia natural de la enfermedad. (Fuente: Black and Welch). La fase preclínica de la enfermedad comienza con su inicio y finaliza cuando produce signos y síntomas. La fase clínica comienza al final de la fase preclínica y finaliza con la muerte. La fase preclínica detectable (DPCP) es la parte de la fase preclínica donde la enfermedad es detectable. Detectar la enfermedad en esta fase adelanta el diagnóstico (lead time).*

El aplicar un test de diagnóstico precoz durante la fase preclínica, antes de que el paciente presente síntomas, adelanta la fecha del diagnóstico. Mejoraría aparentemente la supervivencia, pero esto no sería cierto si la fecha de muerte se ha retrasado o sólo se ha adelantado la fecha del diagnóstico. Incluso si el tratamiento no fuera efectivo, la supervivencia parecería incrementarse simplemente por suma del *lead time*. La mortalidad final no se altera a pesar de las mejoras en la supervivencia.

Es el "*lead time bias*". El cual es desconocido y variable, por lo que el impacto de la detección precoz sobre la supervivencia no puede ser medido de forma precisa[107].

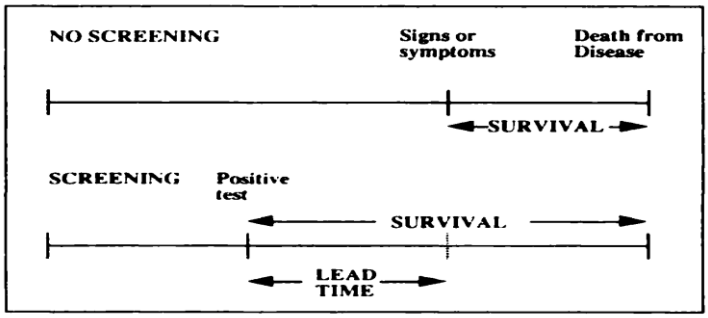


Figura 7: *Lead time bias. (Fuente: Black and Welch). Con el cribado, el tiempo de diagnóstico se adelanta. Si el diagnóstico más precoz no tiene efecto sobre el momento de la muerte, la supervivencia es igual a la supervivencia sin el cribado más el lead time.*

Otro sesgo que se puede producir es el *"length bias".* Los tumores menos agresivos, de crecimiento más lento, por definición, tienen un período asintomático más largo y son detectables con mayor probabilidad en el cribado. Los programas de cribado consecuentemente identifican a pacientes, que también en ausencia de tratamiento, tendrían un mejor pronóstico que los que presentasen síntomas. El CP de células pequeñas tiene un crecimiento muy rápido, así su fase detectable preclínica es tan corta que podría producir síntomas y convertirse en una enfermedad extendida antes de ser detectado por la detección precoz.

No todos los tumores detectados con el cribado, tienen necesariamente un curso agresivo y producen la muerte del paciente. El cribado detectaría tumores indolentes, que podrían regresar, no crecer o su crecimiento sería tan lento que el paciente podría fallecer por otras causas, antes de que el tumor fuera clínicamente significativo. Esto es lo que se conoce como "sobrediagnóstico"[108]. Determinar si un tumor detectado es un "sobrediagnóstico" requiere múltiples variables: tamaño tumoral, ratio de crecimiento, capacidad de metastatizar, etc.

Los "cánceres intervalo" suponen aquellos cánceres detectados clínicamente y diagnosticados en el período de tiempo comprendido entre pruebas de diagnóstico precoz[107].

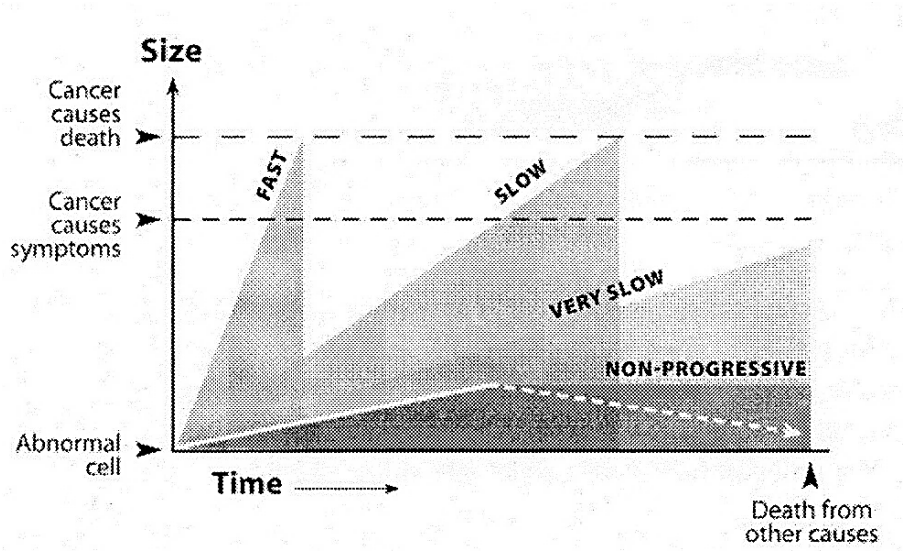


Figura 8: *Progresión de la enfermedad. (Fuente: Black and Welch). Cánceres de rápido crecimiento causan síntomas o la muerte antes de ser detectados por un cribado. Tumores de crecimiento más lento, tienen una fase preclínica más larga, lo que incrementa la posibilidad de ser detectado por el cribado. Esta sobreexpresión de tumores de lento crecimiento en estudios de cribado es lo que se conoce como length bias. Estos tumores serían considerados como sobrediagnóstico.*

Conocer la mortalidad específica por CP, definido como el número de muertes por CP en relación al número de individuos cribados, es la mejor medida de la eficacia de un cribado. La mortalidad por todas las causas, sería una medida adicional de la eficacia del cribado y es importante conocerla por diferentes razones. La supervivencia (el número de individuos que viven tras detectar y tratar la enfermedad en relación al número de individuos diagnosticados de cáncer de pulmón) está sujeta a los anteriores sesgos.

El test del cribado por sí mismo, o las pruebas diagnósticas derivadas de los hallazgos del test, podrían contribuir a la mortalidad, principalmente exploraciones invasivas como la punción transtorácica, la toracoscopia, la mediastinoscopia o la resección quirúrgica.

1.3.1. Precisión de los protocolos basados en TCBD

La detección precoz de CP con TCBD no debe ser un test aislado, de tal forma que, para resultar efectivo, debe formar parte de un programa estructurado, con personal entrenado y un sistema administrativo organizado para contactar con los pacientes y que garantice el cumplimiento de los estudios de seguimiento recomendados[109].

El TCBD está recomendado para detectar nódulos no calcificados que podrían ser sospechosos de malignidad. La mayoría de éstos son sólidos. Entre los subsólidos, se diferencian los no sólidos, conocidos también por opacidades en vidrio deslustrado (*ground-glass opacities)* y los parcialmente sólidos, que contienen opacidades en vidrio deslustrado con otras sólidas[110].

En el control evolutivo, muchos nódulos sólidos se resuelven. Otros son lesiones en fase muy inicial, principalmente adenocarcinomas in situ (AIS) o adenocarcinomas mínimamente invasivos (MIA), en los que la supervivencia a los cinco años, cuando son resecados, es del 100 %[111].

El TC multidetector (TCMD) permite detectar nódulos muy pequeños. Su capacidad para adquirir cortes muy finos, proyecciones de máxima intensidad o procesamiento en volumen de las imágenes, así como el uso del software CAD (computer-aided diagnosis), ha incrementado la sensibilidad para detectar nódulos.

No hay una definición precisa de TCBD, se considera aproximadamente entre 10 – 30 % de la dosis de radiación necesaria en un TC estándar. Estos TC han demostrado ser tan precisos como los convencionales para detectar nódulos sólidos y parecen ser menos sensibles para nódulos no sólidos de muy baja densidad[112]. Reduciendo la dosis, no se afecta significativamente la medida del nódulo cuando se utiliza cortes de 1 mm. La *American College of Radiology* (ACR) ha desarrollado los *Lung Imaging Reporting and Data System* (Lung-RADS) para estandarizar la presentación de informes y el manejo de las exploraciones de TC, lo cual ha mejorado la detección de CP y el descenso de falsos positivos[113]. Para la detección precoz de CP, se recomienda TCBD sin contraste intravenoso.

Los estudios con TCBD usan diferentes protocolos en sus algoritmos de detección y seguimiento de nódulos o lesiones pulmonares, basados en el tamaño, consistencia y densidad, patrones de calcificación, ritmo de crecimiento (tiempo de doblaje de tamaño), etc.[11, 17, 20, 23, 25, 114]. Asimismo, incluyen otros procedimientos como TC con contraste y PET-TC. El PET tiene una sensibilidad baja para nódulos de menos de 8 mm de componente sólido. Si el nódulo tiene una mayor captación que el parénquima pulmonar circundante, se considera sospechoso, independientemente del *standarized uptake value* (SUV).

Se persigue incrementar la detección de cánceres en estadio precoz y reducir los resultados falsos positivos, los procedimientos diagnósticos innecesarios, la exposición a la radiación y los costes. Los principales estudios con varios años de seguimiento encuentran que entre el 65 y 85 % de los cánceres son estadio I[14, 20, 28, 115]. La definición de resultado positivo es controvertida[116]. En el NLST, la definición de nódulo de 4 mm resultó en un alto porcentaje de falsos positivos. En la Tabla 4 se resumen las diferencias entre el NLST y el IELCAP[117, 118].

La ACR recientemente ha incrementado el punto de corte a 6 mm, y así lo han asumido las guías NCCN y también el grupo I-ELCAP. En 2010, la Sociedad Fleischner publicó las guías de manejo de nódulos pulmonares pequeños, detectados en la TC y, más recientemente, las de manejo de nódulos no sólidos y parcialmente sólidos[110, 119]. La definición de rango de crecimiento también varía entre estudios. Las usadas en las guías NCCN o en el programa de IELCAP resultan en un menor índice de falsos positivos comparado con la del NLST (incremento ≥ 10 % del diámetro del nódulo). El estudio NELSON usa el análisis volumétrico, reduciendo su tasa de falsos negativos a 64 %, frente al 96 % del NLST [14, 17, 120]. Sólo 2,6 % de los individuos tenían un resultado inicial positivo en el NELSON comparado con 24 % en el NLST.

Definición nódulo positivo	***I-ELCAP***	***NLST***
Estudio basal	Nódulos sólidos / parcialmente sólidos (PS) ≥5mm	Nódulos ≥ 4 mm
	Nódulos no sólidos (NS) ≥ 8 mm	
Anual	Nuevos nódulos sólidos o PS	Igual que en estudio basal
	Nuevos nódulos NS ≥8 mm	
Recomendaciones para nódulos positivos		
Estudio basal	TCBD en 3 meses. Si estable, control anual. Si componente sólido >10 mm. Si +, biopsia. Si negativo, control anual. Si nódulo ≥15 mm. Antibiótico + TCBD 1 mes, o biopsia. Nódulos endobronquiales: TCBD 1 mes.	Sólido o PS 4-10 mm, TCBD 3-6 meses. NS 4-10 mm, TCBD 6-12 meses. Si crecimiento pero nódulo <7 mm, TCBD3-6 meses. Si crecimiento y ≥7, actuar como nódulos >10 mm. Nódulos > 10 mm, biopsia, PET, TC-contraste; o TCBD 3-6 meses, si baja sospecha
Anual	NS < 8 mm, control anual. Nuevos sólidos o PS, TCBD 6 meses. Si >3 mm, TCBD 6 meses. Si ≥ 5 mm o NS ≥ 8 mm, AB y TCBD 1 mes, si estable TCBD 3 meses. Si crece, biopsia.	Igual que basal
Definición de crecimiento de nódulo	≥50 % incremento diámetro si nódulo <5 mm	≥10 % incremento diámetro
	≥30 % incremento diámetro si nódulo 5-9 mm.	
	≥20 % incremento diámetro si nódulo >10 mm.	

Protocolo NLST: http://www.acrin.org/ *Protocolo IELCAP: http://www.ielcap.org/*

Tabla 4: *Comparación de protocolos I-ELCAP y NLST (tomado de Guías NCCN 1.2017).*

Se recomienda el uso de proyecciones de máxima intensidad, la reconstrucción de volúmenes y el software CAD para evaluar imágenes convencionales axiales e incrementar la sensibilidad para detectar pequeños nódulos. Se requiere una colimación de 1,5 mm o menor para usar estas aplicaciones tridimensionales. Los cortes deben ser menores de 3 mm, siguiendo Lung-RADS, de forma preferente, menores de 1,5 mm para excluir componente sólido. El grosor de corte, los algoritmos de reconstrucción de imágenes y los filtros postprocesamiento afectan la medida del

tamaño del nódulo, por lo que debe utilizarse los mismos parámetros técnicos en cada cribado[121, 122].

Las TC de ultrabaja dosis de radiación todavía tienen baja sensibilidad para detectar nódulos, pero esta tecnología avanza rápidamente. La ACR recomienda el control de dosis de radiación empleada con todos las TC en el cribado[123].

1.4. PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA DETECCIÓN PRECOZ EN EL CP

En el momento actual, la mayoría de organismos y asociaciones científicas, en Estados Unidos, recomiendan la detección precoz de CP mediante TCBD en base a los resultados que proporcionó el *NLST*. En Europa, estamos a la espera de los resultados del *NELSON*, que puedan avalar los anteriores.

Una revisión histórica de los principales estudios nos ayudará a conocer el intenso esfuerzo que precede estos resultados. Se incluye estudios con radiografía simple de tórax y estudios con TC, observacionales y aleatorizados.

1.4.1. Cribados con radiografía simple de tórax

Desde los años 50, se han llevado a cabo múltiples estudios con radiografías de tórax y citología de esputo para evaluar su utilidad en el diagnóstico precoz del CP.

En 1951 el estudio que inicia el *Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project* con 6.136 voluntarios valorados con RX y cuestionario cada seis meses no consiguió mejorar la supervivencia a los cinco años[124].

De 1958 a 1961, 14.607 residentes de *Veterans Administration Domiciliaries* fueron estudiados cada seis meses durante tres años con RX y citología de esputo, sin que mejorara el pronóstico de los casos diagnosticados[125].

El *South London Cancer Study,* con una población estudiada de 67.500 hombres entre 1959 y 1963, obtuvo una supervivencia a los cuatro años de 18 % (en ese momento, la supervivencia global del CP era del 9 %), siendo la diferencia mayor a partir de los 55 años. Estos resultados fueron cuestionados al ser un estudio no aleatorizado, y considerados fruto de los sesgos de sobrediagnóstico, *lead time* y la selección de pacientes[126].

A finales de los 60, el *Kaiser Foundation Health Plan*, un ensayo aleatorio, tras once años de seguimiento no demostró diferencias en la mortalidad por CP.

El *Mass Radiography Service* en el Noroeste de Londres, estudió a una población de 29.723 trabajadores de una factoría, con RX de tórax cada seis meses durante tres años. Estos datos se compararon con los obtenidos de 25.311 trabajadores de otra factoría, a los que únicamente se les había realizado al inicio y final del estudio una RX. Se observó una supervivencia a cinco años de los casos de CP de 15 % en el primer grupo frente al 6 % en el grupo control. Pero el beneficio en cuanto la reducción de mortalidad fue escasa: 0,7 ‰ habitantes, frente el 0,8 en el grupo de estudio[127].

En 1970, el *National Cancer Institute* apoyó un estudio para determinar si exámenes periódicos de citología de esputo y radiografías de tórax podrían detectar de forma precoz el CP, y reducir así la mortalidad en personas de alto riesgo para padecerlo. El estudio se realizó en tres instituciones: la *Mayo Clinic* en Rochester, la *Johns Hopkins Medical Institution* en Baltimore y el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* en Nueva York. El estudio, controlado y aleatorizado, fue diseñado para conocer el valor adicional de la citología de esputo a la radiografía de tórax. No evaluaron el valor de la RX anual por sí misma.

A todos los candidatos, mayores de 45 años, fumadores de, al menos un paquete al día en el momento del estudio o el año previo, se les realizaba un estudio inicial con radiografía de tórax y citología de esputo. Si era negativo, el candidato se asignaba de forma aleatorizada al grupo de estudio o al grupo control. Había ligeras diferencias de diseño en cada una de las instituciones participantes. En *Mayo Clinic*, a

los asignados en el grupo control se les realizaba radiografía de tórax y citología de esputo, anualmente. En las otras dos instituciones, en este grupo, sólo radiografía de tórax.

Se inició el estudio en 1971 hasta 1974, continuando el seguimiento clínico de pacientes hasta 1983. En 1984, las tres instituciones publicaron los datos de prevalencia: 160 casos confirmados de CP, con una tasa de 7,6 ‰. Cerca del 60 % de los casos fueron estadios precoces (estadios 0, I o II) y resecables[7, 9, 128].

En el *Mayo Lung Project (MLP*) se realizaba un estudio inicial con radiografía y citología de esputo, a mayores de 45 años, fumadores de al menos un paquete al día en el año previo al examen. Se excluían los diagnosticados de CP previo, o sospecha clínica del mismo, si la esperanza de vida era menor de 5 años, o si se preveía no tolerancia a una resección pulmonar[128]. Se estudió 10.933 hombres entre noviembre de 1971 y julio de 1976. La radiografía inicial fue negativa en 10.448 (95,6 %). En el grupo de estudio, se repetía radiografía y citología de esputo, cada 4 meses durante 6 años. En julio de 1983, publicaron sus resultados: 206 casos de CP en el grupo de estudio (5,5 ‰ personas y año) frente a 160 en el de control (4,3 ‰ personas y año). El porcentaje de cánceres resecables también fue mayor en el grupo estudio (77 % o 54 % vs 26 % o 30 %), siendo el de tumores irresecables similar en los dos grupos. Tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto mortalidad por cualquier causa o la específica por CP, entre los grupos. Hubo 122 muertes por CP en el grupo estudio, y 115 en el control[8].

Con objeto de determinar la reducción de la mortalidad en el grupo cribado, el MLP se prolongó hasta 1996. La tasa de mortalidad por CP fue de 4,4 ‰ muertes en el grupo estudio y de 3,9 en el control. Esto contrastaba con los datos de supervivencia: 16 años en los pacientes con CP resecados en el grupo estudio comparados con los 5 años de supervivencia en los casos de CP del grupo control, supervivencia a los cinco años de 35 % en el grupo cribado, del 15 % en el control. En 2000, Robert S. Fontana, concluyó que, aunque la incidencia de CP, la resecabilidad de los tumores y la supervivencia eran mayores en el grupo de cribado, no había diferencias significativas en la mortalidad entre los dos grupos. Este hecho fue atribuido a un incremento de

tumores aparentemente indolentes[129]. Una similar mortalidad con mejores tasas de supervivencia es atribuible a los casos de sobrediagnóstico o a los casos de resecciones de lesiones con una escasa relevancia clínica en el grupo estudio[130, 131].

Los participantes del *Johns Hopkins Lung Project (JHLP)* eran voluntarios, mayores de 45 años, fumadores de al menos 20 cigarrillos/día en el momento del estudio, o en los años previos. Se les asignaba, aleatoriamente, al grupo control (radiografía anual) o al grupo estudio (radiografía y citología de esputo anual). Reclutaron 10.387 participantes, 5.161 en el grupo control, y 5.226 en el de estudio. Encontraron 79 cánceres, con una tasa de prevalencia de 7,6 ‰ en las personas cribadas. Sin diferencias entre los dos grupos (39 vs 40 casos en el grupo estudio y control respectivamente). De los casos confirmados de CP, 11 fueron diagnosticados por la citología de esputo únicamente. Observaron un incremento de la incidencia con la edad[9]. Encontraron más casos en estadio I en el grupo estudio (26/39 o 67 % vs 16/40 ó 40 %), que fue atribuido a los cánceres in situ o microinvasores detectados sólo por la citología de esputo.

El tipo histológico encontrado más frecuentemente fue el epidermoide (39 %), seguido por el adenocarcinoma (28 %), carcinoma de células grandes (19 %) y microcítico (13 %). La frecuencia de los epidermoides fue menor en el grupo control (18 %). El porcentaje de resecabilidad fue de 69 % en el grupo estudio y de 42 % en el de control. La supervivencia a los 7 años fue significativamente diferente en los dos grupos, atribuida a la citología de esputo. En el caso de los cánceres hallados por citología, fue del 91 %, mientras que en los hallados por radiografía del 30 %[9]. Los autores concluyeron que el incremento de la supervivencia observado se debía a los sesgos del propio estudio, al diagnóstico más precoz de la enfermedad o al diagnóstico de tumores indolentes, sin que esto redujera la mortalidad.

En el *Memorial-Sloan Kettering Lung Project* estudiaron a 10.040 voluntarios, fumadores mayores de 45 años, reclutados entre junio de 1974 y enero de 1978[7]. En el momento de la inclusión, se aleatorizaban, a un grupo control a los que se les realizaba una RX de tórax anual o al grupo estudio, que se realizaba RX de tórax anual y citología de esputo cada cuatro meses. El estudio finalizó en octubre de 1982. Al inicio del

cribado, la prevalencia de CP fue de 6 casos por 1000 en el grupo estudio y de 4,6‰ en el grupo control. La diferencia fue atribuida a la realización de citologías de esputo, que revelaron 9 casos de cáncer ocultos en la radiología. En los siguientes años, se diagnosticaron 235 casos (3,7 ‰ en el grupo estudio, 3,8 ‰ en el grupo control). Encuentran que la edad es un factor dependiente, con una incidencia de 1 ‰ en menores de 50 años, y de 5 ‰ en mayores de 60 años[132]. Sobre un tercio de los CP encontrados se clasificaron en un estadio I, con una supervivencia a los 5 años esperada del 90 % (en estadios IIIB y IV era del 5 %).

La combinación de estos resultados: más casos de CP en el grupo cribado, mayor número de diagnósticos en estadios más precoces y con una mayor tasa de resecabilidad, pero la misma tasa de mortalidad, sólo puede explicarse por dos mecanismos. Por un lado, que se hayan producido errores en la aleatorización, resultando grupos heterogéneos, con mayor presencia de factores de riesgo no controlados en el grupo de estudio. Por otro lado, que el cribado facilitara la detección de cánceres de lento crecimiento, indolentes, que no causarían la muerte del individuo en el caso de no ser diagnosticados, lo que se conoce por sobrediagnóstico.

Diversos investigadores, incluidos del propio estudio *MLP*, han destacado errores en el diseño que han limitado su poder estadístico[83]. Destacan la alta tasa de contaminación del grupo control, un seguimiento limitado y la significativa falta de cumplimento con el protocolo en el grupo de cribado[133]. Dominioni y cols., analizando el estudio *MLP*, ponen en evidencia que los participantes no fueron informados hasta después de la aleatorización (más de 600 rehusaron firmar el consentimiento y fueron excluidos)[134]. En un estudio clínico, el proceso de selección debe completarse antes que la aleatorización. De hecho, al grupo control nunca se les informó y fueron seguidos sin saber que eran parte de un estudio. En el grupo de cribado se produjo una autoselección, serían personas con un consumo mayor de tabaco, con exposición laboral a cancerígenos, con antecedentes familiares de CP. Este efecto del “voluntario” podría explicar la heterogeneidad entre grupos y la mayor tasa de detección de CP en el grupo de cribado, mitigando así los efectos favorables del cribado sobre la mortalidad por cáncer[135].

Estudio	Intervención	(n)	NºCP prevalentes	Nº CP incidentes	CP III-IV[1]	Mortalidad[2]	Superv-5 años[3] (%)
Memorial Sloan-Kettering					173	ND	35
Estudio	RX anual, citología esputo / 4 meses	4968	30	146	-	-	-
Control	RX anual	5072	23	155	-	-	-
Johns Hopkins					ND		ND
Estudio	RX anual, citología esputo / 4 meses	5226	39	194	-	3.4/1000 pers-año	-
Control	RX anual	5161	40	202	-	3.8/1000 pers-año	-
Mayo Lung Project			91 (total)				
Estudio	RX y citología esputo / 4 meses	4618	-	206	123	4.4/1000 pers-año	35
Control	Recom RX anual, citología esputo	4593	-	160	119	3.9/1000 pers-año	19
Estudio checo			19 (total)	108			ND
Estudio	RX y esputo / 6 meses / 3 años	3171	-	82	52	7.8%	-
Control	RX y esputo anual / 3 años	3174	-		46	6.8%	-

ND – No disponible

[1] Número estadios II-IV incluye todos par el Memorial S-K, los prevalentes para el MLP y estudio checo.

[2] Seguimiento 5-8 años para el Memorial, 8 para JHP, 20 para MLP y 15 para el checo.

[3]Mortalidad incluye casos prevalentes para JHP, no en MLP ni en el checo.

Tabla 5: *Estudios cribado con RX.*

En Europa, a mediados de los años 70, en la República Checa, se inició un estudio con 6.364 hombres entre 40 y 64 años, fumadores activos con un consumo acumulado de al menos 20 años-paquete. Los grupos, tanto el de control como el de estudio, se estratificaron por edad, consumo de tabaco, nivel socioeconómico, lugar de residencia y exposición ocupacional a potenciales sustancias cancerígenas. Al grupo control se le realizó una RX al inicio del estudio y al cabo de 3 años. Al grupo estudio, RX y citologías de esputo cada 6 meses durante los 3 primeros años. Posteriormente, a ambos grupos se les realizó radiografías anuales durante tres años más[136]. Durante los tres años de estudio, hallaron 36 casos, 26 en los exámenes semianuales y 10 fueron casos intervalo, detectados por la clínica. En el grupo control, hubo 19 casos. Durante

los primeros 6 años del estudio hubo 108 casos en el grupo estudio (6 ‰ personas-año) y 82 en el control (4,5 ‰ personas-año), presentando los casos del grupo estudio un estadio más precoz, con mayor tasa de resecabilidad y una supervivencia significativamente mejor. Sin embargo, no había diferencias en las tasas seguimiento que se hizo de los casos durante 15 años[137].

En 2011 se publicaron los resultados de *The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Randomized Trial,* que estudia la utilidad del cribado con RX frente a los cuidados habituales de salud, en 154.901 participantes (de edades entre 55 y 74 años) entre 1993 y 2001[138, 139]. Al grupo de estudio se le realizó una RX posteroanterior basal y anual durante tres años más. Los dos grupos fueron seguidos hasta 2009 (o un máximo de 13 años). De los participantes, 45 % nunca habían fumado, 42 % eran exfumadores y 10 % fumaban en el momento del estudio. La mortalidad por CP fue similar en ambos grupos (1.213 muertes por CP en grupo estudio vs 1.230 en el control) sin que afectara la condición de tabaquismo (RR: 0,99; 95 %). La incidencia por CP varió significativamente según la historia de tabaquismo (3,1 – 23 – 83 por 10.000 personas y año, en nunca fumadores, exfumadores y fumadores actuales), pero el RR no varió entre el grupo de intervención y el control. La incidencia acumulada era ligeramente mayor, no de forma significativa, en el grupo de intervención frente al de control (20 vs 19,2 por 10.000 personas-año). El número absoluto de CP no células pequeñas en estadios III y IV eran similares, pero había mayor número de estadios I en el grupo de intervención (462 vs 374). Sólo 20 % de los casos diagnosticados aproximadamente, lo fueron en el periodo de estudio, 59 % durante el seguimiento. Al analizar los datos a partir del séptimo año, se encontró un sobrediagnóstico del 19 % (se diagnosticaron 58 casos más en el grupo de estudio). Considerar sobrediagnóstico en este estudio es difícil, dado que la mayoría de casos fueron diagnosticados en el seguimiento, fuera del periodo de estudio. La inclusión de población con muy bajo riesgo y el largo seguimiento tras el periodo de estudio que dificulta poder apreciar diferencias entre los grupos son limitaciones a este estudio.

Entre los participantes se seleccionó una cohorte que cumplían los criterios en los que se había basado el *NLST (National Lung Screening Trial)* sin que se observara

diferencias en la mortalidad entre el grupo de estudio y el control. La reducción del 20 % en la mortalidad en el grupo cribado con TCBD frente al de radiografía, es una buena aproximación al beneficio que se obtendría de cribar con TCBD frente al grupo control, sometido a cuidados usuales.

1.4.2. Cribados con TCBD. Ensayos observacionales

La prueba de imagen más sensible para detectar nódulos pulmonares es la TC, implantándose en la práctica clínica habitual a mediados de los 70. Los primeros equipos de TC requerían dosis de radiación y tiempo de adquisición de imágenes demasiado altas para su implantación en programas de cribado. Asimismo, el tamaño de corte (8 mm) era demasiado grueso, lo que dificultaba significativamente la detección de nódulos.

La incorporación de los TCMD supuso un nuevo avance diagnóstico, por la posibilidad de adquirir mayor número de imágenes con un grosor de corte más fino (0,75 mm), por permitir reconstruir retrospectivamente los estudios con los parámetros deseados una vez adquiridos, sin necesidad de estudios adicionales, y por la reducción de artefactos debidos a los movimientos respiratorios y el latido cardiaco.

El desarrollo de los TCBD ha permitido obtener imágenes en 15 segundos, durante una respiración única, usando sólo 20 – 50 mA (un TC convencional precisa de varios minutos para obtener las imágenes, con una radiación entre 140-300 mA), con una sensibilidad y especificidad similar al TC convencional. Con la disposición de esta nueva herramienta se ponen en marcha diversos estudios para demostrar su utilidad en la detección precoz del CP.

Probablemente, la primera publicación sobre cribados de CP con TC fue la de Kaneko y cols. en 1996. Realizaron un cribado a 1.369 miembros de la *Anti-Lung Cancer Association* con RX, citologías de esputo y TC de tórax, entre 1993 y 1995. El TC diagnosticó CP en 15 casos, 11 de los cuales no aparecían en la RX. De los carcinomas de células no pequeñas detectados, 14 de ellos (93 %) eran estadio I. Concluyeron que

la TCBD fue superior a la RX en la detección precoz y en la detección de CP periféricos. Recomendaban la realización de estudios controlados para aclarar la eficacia y coste-efectividad en una población de alto riesgo de desarrollar un CP[140].

En 1996, Sone y cols. iniciaron un estudio controlado en Matsumoto, Japón[141]. Estudiaron 5.483 individuos, entre 40 y 74 años con TCBD. A 3.967 participantes se les realizó también una fluorofotografía de tórax. Se recogieron, durante tres días consecutivos, citología de esputo en aquellos individuos fumadores de más de 30 paquetes-año. El TC fue interpretado como normal en 64 % de los participantes, y con alteraciones de poca importancia clínica en el 26 %. En 223 casos (5,6 %) identificaron lesiones sospechosas de CP, pequeños nódulos u otras lesiones indeterminadas. De estos, 19 resultaron CP (17 adenocarcinomas y 2 epidermoides), 16 de ellos (84 %) en estadio I y tres en estadio IV en el momento del diagnóstico. Sólo cuatro de los 19 casos de CP fueron también descritos en la RX. Los autores concluyeron que la TCBD fue superior a la RX para detectar pequeños tumores periféricos[142].

Nawa y cols. realizaron el cribado con TC, como parte del reconocimiento médico anual de una empresa, a 7.956 trabajadores entre 50 y 69 años de edad, entre abril de 1998 y agosto de 2000. Al inicio, 77 % de los hombres y 4 % de las mujeres, eran fumadores activos o lo habían sido con anterioridad. Se confirmó CP a 40 pacientes, la tasa de detección con el TC de inicio fue de 0,44 % (prevalencia) y de 0,07 % en los controles anuales (incidencia). Las tasas más altas se dieron entre las mujeres participantes: 0,66 % entre las mujeres de 60 y 64 años y 0,44 % en mujeres de 50-59 años. La tasa más alta entre hombres, fue entre los 60 y 64 años: 0,32 %. Los tumores encontrados entre las mujeres parecían tener un crecimiento más lento. Los autores cuestionan, dada la baja tasa de incidencia en la segunda ronda de estudio, la periodicidad anual del cribado[143].

En 1999, Henschke y otros investigadores de la *Weill Cornell Medical College* publicaron el diseño y los primeros hallazgos de su estudio *Early Lung Cancer Action Project* (ELCAP), iniciado en 1992 y que comparaba la RX de tórax frente a la TCBD como método de diagnóstico precoz de CP. Los resultados estimularon ampliar el grupo de trabajo a otras instituciones en el estado de Nueva York (NY-IELCAP) y

desarrollar un protocolo de trabajo que permitía la colaboración internacional y la recogida de datos de todo el mundo (I-ELCAP). Dado que este proyecto es en el que basamos nuestro trabajo, lo presentamos en un apartado independiente al final de la introducción.

También en 1999, Swensen y cols. inician un estudio observacional en 1.520 participantes en la *Mayo Clinic*, completándolo en 2003[144]. Eran personas asintomáticas, de 50 años de edad o mayores, con historia de tabaquismo de, al menos, 20 años-paquete o exfumadores con abandono del hábito en los últimos diez años. Se excluía a enfermos de otras patologías con una esperanza de vida menor de 5 años. Un 61 % de los participantes eran fumadores activos. El estudio consistía en una TCBD basal y cuatro controles anuales, citología de esputo anual y espirometría. El protocolo establecido recomendaba que ante nódulos menores a 4 mm se realizara un control a los 6 meses (luego fue incrementado a 12 meses), entre 4 y 7 mm, a los 3 meses, entre 8 y 20 mm, se valora la realización de PET, y mayores de 20 mm, PET, biopsia o resección quirúrgica. Se consideraba un nódulo benigno si se mantenía estable o reducía su tamaño en dos años de seguimiento o si contenía un patrón benigno de calcificación (difuso, central, laminado, etc.). Se diagnosticaron 68 casos de CP: 31 basales, 34 incidentes y 3 de intervalo. Ante la ausencia de grupo control, compararon sus datos con los del *Mayo Lung Project,* no encontrando diferencias en el porcentaje de pacientes diagnosticados de CP de células no pequeñas en estadio I (7/17 o 41 % vs 31/65 o 47 %), pero con una mayor proporción de estadios IA en los casos diagnosticados con TC.

Tras 5 años de seguimiento, se identificaron 3.356 nódulos no calcificados en 1.118 participantes (74 %). Se detectaron 749 nódulos mayores de 4 mm en el TC basal y 773 en los controles anuales, resultando CP 31 y 32 respectivamente. El 96 % restante se consideró como falsos positivos. El número de nódulos benignos identificados, quizás por la alta prevalencia de histoplasmosis en la población, hizo concluir que el cribado con TC no sería una herramienta coste-efectiva para el diagnóstico precoz de CP.

Otros estudios observacionales en Estados Unidos[145], Alemania[146], Italia[147], España[115] y Japón[148] mostraban datos similares: el TCBD detectaba cerca de cuatro veces más CP que la radiología simple y el porcentaje de cánceres en estadio I era alto, mayor del 70 %.

Bach y cols. aplicaron un modelo predictivo de CP validado en tres estudios de cribado con TCBD observacionales prospectivos, sumando 3.246 participantes. El cribado con TCBD encontraba tres veces el número de cánceres esperados, diez veces el número de resecciones esperadas (109 de 144 cánceres diagnosticados, eran resecables), y también un número mayor del esperado de tumores en estadio avanzado. La supervivencia a los cuatro años de aquellos CP en estadio I sometidos a cirugía, fue de 94 %. Pero no pudo demostrar una reducción de mortalidad estadísticamente significativa (se había propuesto una reducción del 30 % con un intervalo de confianza del 95 %)[149].

ESTUDIO	Nºparticipantes	TC(mm) colimación	Nº CP grupo TC	Estadio I A/B	NºCP grupo RX	Participantes NNC
Kaneko et al	1369	10	15(1.1 %)	14(93 %)	11(73 %)	588(17 %)
Sone et al	3967	10	19(0.48 %)	16(84 %)	15(79 %)	217(5 %)
ELCAP	1000	10	27(2.7 %)	23(85 %)	20(74 %)	233(23 %)
Mayo	1520	5	31(2.0 %)	22(71 %)	-	782(51 %)
Diederich et al	817	5	12(1.5 %)	7(58 %)	-	350(43 %)
Pastorino et al	1035	10	11(1.1 %)	6(55 %)	-	199(19 %)
Nawa et al	7956	10	36(0.45 %)	31(86 %)	-	2099(26 %)
McWilliams et al	561	1.25-7	10(1.8 %)	7(70 %)	-	431(46 %)
IELCAP	31567	1.25-10	405(1.3 %)	85 %	-	4186(13 %)

Tabla 6: *Estudios observacionales con TC: prevalencia y nódulos detectados.*

Estos resultados sobre supervivencia eran prometedores, pero debido al diseño de los estudios, no podían demostrar que el cribado con TCBD salvara vidas. Se refuerza la necesidad de evaluar la efectividad del cribado por la reducción de mortalidad que suponga más que la mejora de la supervivencia.

Estudio	*Nºparticipantes*	*NºCP grupo TC*	*Estadio I*	*TC nuevos NNC*	*Cánceres intervalo*
Sobue et al	*1611*	*22(1.4 %)*	*18(82 %)*	*721(9 %)*	*-*
ELCAP	*841*	*7(0.8 %)*	*3(43 %)*	*63(5 %)*	*2*
Mayo	*1478*	*34(2.3 %)*	*17(61 %)*	*9-13 %*	*3*
Diederich et al	*668*	*10(1.5 %)*	*7(70 %)*	*13 %*	*5*
Pastorino et al	*1035*	*11(1.1 %)*	*11(100 %)*	*10 %*	*-*
Nawa et al	*5568*	*4(0.07 %)*	*4(100 %)*	*148(3 %)*	*-*
IELCAP	*27456*	*74(0.27 %)*	*85 %*	*1460(5 %)*	*5*

Tabla 7: *Estudios observacionales: incidencia.*

1.4.3. Cribados con TCBD. Estudios aleatorizados

El ***Lung Screening Study*** fue el estudio piloto para determinar la factibilidad, por parte del *NLST*, de un estudio aleatorizado con TCBD frente radiografía simple de tórax para el cribado de CP. Los individuos fueron reclutados en el otoño del 2.000 de centros participantes en el PLCO, pero que no habían participado en el estudio. Un total de 1.660 sujetos se incluyeron en el grupo de estudio con TCBD y 1.658 en el grupo de estudio con RX. En el estudio basal del primer grupo el porcentaje de CP detectados fue de 1,9 % y en el control del año de 0,57 %. En el grupo de RX, 0,45 % en el estudio basal y 0,68 % en el anual. Aunque no hay datos sobre mortalidad, el hallazgo de casi el doble de cánceres en estadio avanzado en el grupo de TCBD sugiere que no encontraron beneficios en cuanto reducción de mortalidad[150, 151]. Concluyeron que un estudio aleatorizado controlado con TCBD y una muestra amplia se hacía necesario.

El ***National Lung Screening Trial*** **(NLST)** es un estudio controlado, multiinstitucional, auspiciado por el *Institute National of Cancer (NCI)*, iniciado en agosto del 2002 y diseñado para conocer la reducción de la mortalidad por CP, en una población de riesgo, que proporcionaba la detección precoz con TC en comparación con la RX. El estudio fue diseñado para obtener, con un 90 % de potencia estadística, una reducción de mortalidad del 20 % en el grupo de estudio (cribados con TC). A los

participantes se les realizaba un TCBD o una RX anualmente durante 3 años, y se les seguía durante una media de 6,5 años. Participaron 53.456 personas asintomáticas, entre 55 y 74 años de edad, con una historia tabáquica de 30 paquetes-año, fumadores activos o exfumadores que habían abandonado el hábito en los últimos 15 años, sin patología tumoral previa, salvo carcinomas de piel no-melanoma y carcinomas in situ de otras localizaciones, en los últimos 5 años ni otras patologías que hiciera aumentar significativamente el riesgo de mortalidad en el tiempo que durara el estudio[11, 152].

En el momento del diseño del estudio NLST, el PLCO estaba evaluando la detección precoz con RX frente los cuidados usuales a los pacientes. Consideraron que, si el PLCO mostraba una reducción de la mortalidad en el grupo cribado con RX, un estudio con TCBD frente cuidados usuales, tendría menos valor, ya que la detección precoz con RX se incluiría entre esos cuidados usuales. El análisis de la cohorte de participantes en el estudio PLCO que cumplían criterios de inclusión del NLST respecto edad e historia de tabaquismo, no observó diferencias en cuanto disminución de la mortalidad en el grupo estudiado con RX comparado con el que recibía cuidados usuales. Así, probablemente, se hubiera obtenido una reducción similar de mortalidad en el NLST si se hubiera elegido los cuidados usuales en el grupo control[139].

Del total, 26.733 participantes se asignaron al cribado con RX, el resto, 26.723 al de TC, estratificándoles por sexo y grupos de edad. El principal objetivo del *NLST* era determinar si la detección precoz usando TCBD reducía la mortalidad específica por CP en comparación con la detección precoz con RX simple de tórax en una población de alto riesgo. Otros objetivos eran comparar la mortalidad por todas las causas, determinar la estadificación de los casos tumorales, conocer el impacto en la calidad de vida y las consecuencias económicas. Se definió como resultado positivo aquellos en los que aparecían nódulos no calcificados mayores de 4 mm. El 27 % de los participantes a los que se les realizó TCBD tuvieron un estudio basal positivo (resultando un 96 % de falsos positivos). En el grupo de RX, se encontraron 9 % de estudios basales positivos (de los cuales 95 % falsos positivos). En el grupo de TCBD se detectaron 649 CP, 44 CP de intervalo (identificados durante el periodo de cribado,

pero no por el mismo) y 367 durante el período de seguimiento. En el grupo de RX: 279 CP, 137 CP de intervalo y 525 durante el seguimiento posterior al cribado. Entre los CP detectados por RX: 47,6 % eran estadio I, 43,2 % estadio III o IV. Los detectados por TC: 63 % eran estadio I y 29,8 % estadios III o IV. Resultados que suponen un giro completo en los niveles de estadificación en el momento del diagnóstico. Tras el periodo de cribado, se registraron mayor número de CP en el grupo cribado con RX, sugiriendo que su crecimiento había sido más lento y probablemente hubieran podido ser detectadas por la TCBD, pero no por la RX[12, 13].

En octubre de 2010, se registran 354 muertes por CP entre los cribados con TC y 442 entre los cribados con RX, lo que correspondía a una reducción de la mortalidad del 20,3 % en el primer grupo respecto el segundo, y la mortalidad global se redujo en 6,7 %, pero este dato no fue estadísticamente significativo. El número de personas de alto riesgo que deben ser estudiadas, necesarias para salvar una vida, fue de 320.

En noviembre de 2010, el NCI anunció que el NLST había conseguido sus objetivos: demostraba una reducción del 20,3 % en la mortalidad por CP en el grupo cribado con TC, respecto al cribado con RX. Había 88 menos muertes por CP en el primer grupo (354 en el grupo de TC, 442 en el de RX). También mostró una reducción de 6,9 % en la mortalidad de cualquier causa. El CP fue la causa de muerte en 18,9 % de los participantes en el grupo con TC, y en 22 % en el grupo control con RX[31].

El **ITALUNG *study***, ha incluido 3.206 participantes no voluntarios, aleatorizados a un grupo de estudio con TCBD versus no-cribado. El TC basal resultó positivo, definido como nódulos de 5 mm o mayores, en 426 (30,3 %) de 1.406 sujetos. Se diagnosticaron 21 CP prevalentes (prevalencia 1,5 %); de los cuales 10 (47,6 %) eran estadio I[23], y 20 CP incidentes, con una tasa de incidencia de 0,5 %, de los cuales 66 % se encontraron en estadio I[22]. El protocolo de seguimiento está basado en el establecido por I-ELCAP.

SCREENING	DANTE	Depiscan	DLCST	ITALUNG	LUSI	MILD	NELSON	NLST	UKLS
REDUCCIÓN MORTALIDAD CP	No significativa	-	No significativa	-	-	No significativa	-	20,4%	-
REDUCCIÓN MORTALIDAD GLOBAL	No significativa	-	No significativa	-	No significativa	No significativa	-	6,9%	-
PROCEDIM. INVASIVOS / PATOL.	16% (17 casos)	27% (3 casos)	9% (7 casos)	10% (4 casos)	28% (23 casos)	2% (1 caso)	24% (47 casos)		10% (4 casos)
ESTADIOS I (%)	55	37,5	53	47,6			70,8	63% (TC)	66,7
FRECUENCIA CP (%) INCIDENCIA	0,5	-	0,7	0,5	0,5	Annual 0,5	0,9	Total:	-
FRECUENCIA CP (%) BASAL	2,2	2,4	0,8	1,5	1,1	Annual 1,0	0,9		2,1
NNC (%)	27,5	42,5 (TC)	29	30	-	-	21	27,3 (TC)	-
HºTABACO	>20 paq-año	≥15 cig/día /≥20 años	>20 paq-año	>20 paq-año	≥15 cig/día ≥25 años ó ≥10cig	>20 paq-año	≥15 cig/día/ ≥ 25 años, o ≥10	≥30 paq-año //exfumador<1	Modelo riesgo Liverpool LLP
RANGO EDAD	60-74	50-75	50-70	55-69	50-69	>49	50-75	55-74	50-75
VALORACIÓN	Diámetro	Diámetro	Diámetro	Diámetro	Diámetro	Volumen	Volumen (o diámetro si	Diámetro	Volumen (o diámetro)
NºTCBD	5	3	5	4	5	10 annual	4	4	1
CONTROL	Basal RX y esputo (1.186)	RX anual (380)	No intervención (2.052)	No intervención	No intervención	No intervención	No intervención	RX anual/	No intervención
METODO CRIBADO (N)	Basal, screenig anual (1.254)	Anual (385)	Annual /	Annual (1.613)	Annual (2.029)	Annual (1.190) o	TC Basal, rondas 1,2 y	Anual TC/ 3 años	Basal (2.028)

Tabla 8: *Estudios aleatorizados de cribado con TCBD.*

El ***Danish Lung Cancer Screening Trial*** **(DLCST)** aleatorizó entre 2004 y 2006, a 4.104 participantes de 50 a 70 años fumadores de al menos 20 paquetes-año, en un grupo estudio con TCBD anual durante 5 años versus no-screening[25]. Aquellos nódulos mayores de 15 mm, que presentaban un crecimiento mayor del 25 % de su volumen o un tiempo de duplicación de su volumen menor a 400 días, obligaban a iniciar un proceso de estudio. Se encontró mayor número de CP entre el grupo estudio (64 vs 24) y mayor número de estadios precoces (48 vs 21 con estadios I-IIB). La tasa de prevalencia de CP fue del 0,83 % y la de incidencia 0,67 %. La frecuencia de CP en estadios avanzados resulta mayor en grupo control, sin ser significativa[26]. El estudio prosiguió con un seguimiento de los participantes durante 5 años ya finalizado el tiempo de cribado. Pese a un mayor número de CP (100 vs 53) y más estadios precoces (54 vs 10) en el grupo de estudio y más estadios IV en grupo control, no se encontró diferencias significativas sobre la mortalidad por CP entre los grupos, pero los resultados post hoc en subgrupos de alto riesgo (EPOC, ancianos, fumadores de más de 35 años) tendían a los observados en el NLST[153].

El estudio piloto francés **DEPISCAN**, estudia 621 participantes entre 50 y 75 años y fumadores, reclutados por médicos generales. Se inició en 2002, aleatorizando en dos grupos, uno de TCBD y otro de RX, con un estudio basal y anual durante 2 años[154]. Se encontró un nódulo o más en el estudio de TC de 152 (45 %) de 336 sujetos estudiados, con 8 cánceres diagnosticados. Sólo un cáncer fue diagnosticado en el grupo estudiado con RX[24]. El estudio concluye que la TCBD detecta diez veces más nódulos no calcificados que la RX y que la participación de médicos generales fue más difícil de la esperada siendo necesario la implicación de un equipo multidisciplinar cualificado.

El estudio ***DANTE*** *(Detection And screening of early lung cáncer with Novel imaging TEchnology)***,** es también un estudio europeo, italiano, que se inició en 2001; donde participaron 2.472 personas, voluntarios entre 60 y 75 años y fumadores de, al menos, 20 paquetes-año. En el grupo estudio se realizó TC basal y anualmente durante cuatro años, en el grupo control, una RX basal y posterior seguimiento clínico. Después de 33 meses de seguimiento, se detectó 60 CP en el grupo de estudio con TC versus 34

en el grupo control. En el primer grupo, 54 % de los cánceres diagnosticados eran estadio I, mientras que en el grupo control suponían 34 %. El número de CP en estadio avanzado fue similar entre los dos grupos[21]. Veinte pacientes en el grupo estudio (1,6 %) y 20 controles (1,7 %) fallecieron por CP, mientras que 26 vs 25 fallecieron por otras causas. Concluyen que el beneficio obtenido con la detección precoz en cuanto reducción de mortalidad, es menor que el esperado. Sus resultados ayudaron a definir la población susceptible de un cribado de CP y la periodicidad de las exploraciones[20].

En 2015 se publicaron los resultados del seguimiento de los participantes en este estudio, con una mediana de 8,5 años tras la detección precoz[155]. Ciento cuatro pacientes (8,23 %) fueron diagnosticados de CP, 47 (3,71 %) de los cuales en estadio I, en el grupo estudio frente 72 (6,07 %) entre los controles, de los cuales 16 (1,35 %) eran estadio I. La mortalidad por CP resultó 543 por 100.000 personas y año en el grupo estudio y 544 por 100.000 personas y año en el control. Su limitado poder estadístico no permite hacer una evaluación precisa de la eficacia de la detección precoz. Se trata de una muestra pequeña, constituida sólo por varones (el NLST mostró mayor beneficio para las mujeres[156]), sin ninguna acción en el grupo control, con reconstrucciones de las imágenes de TC groseras, de 3 a 5 mm, y con una baja sensibilidad del protocolo de seguimiento.

En Milán, en 2000 se inició un estudio piloto observacional para estudiar la eficacia de la TCBD anual y el uso selectivo de la PET[147]. Prosiguió en 2005 con un estudio aleatorizado que comparaba la TCBD anual y bianual con observación, es el **MILD *(Multicentric Italian Lung Detection)***. Incluía 4.099 participantes: 1.723 en el grupo control, 1.186 en el grupo estudiado con TC bianual y 1.190 con TC anual. Encontraron 40 CP (20 en el grupo con TC bianual y 29 en el anual), 63 % en estadio I y 84 % quirúrgicamente resecables. La incidencia acumulada en los 5 años de seguimiento fue de 311 por 100.000 en el grupo control, 457 en el bianual y 620 en el anual. No hallaron evidencia de un efecto protector de la TCBD anual o bianual[157].

En 2012 se publicaron los resultados de un estudio alemán, iniciado en 2007, el **LUSI *(German LUng cancer Screening Intervention study)***. Estudió a 4.052 participantes: realizándose a 2.029 una TCBD y una consulta de deshabituación

tabáquica, anualmente durante 5 años. En el grupo control se realizaron consultas clínicas y de deshabituación anualmente. Se detectó en el estudio basal 22 CP (tasa de detección 1,1 %), 18 en estadio I[19].

En septiembre 2003, en Holanda y Bélgica se inicia el ***estudio*** **NELSON *(NEderlands-leuvens Longkanker Screenings ONderzoek).*** El objetivo es conocer si la detección precoz con TCBD en personas con alto riesgo, reduce la mortalidad por CP, frente un grupo control que no es sometida a ningún estudio. El estudio tendrá un poder estadístico del 80 % en detectar una reducción de mortalidad del 25 % en un periodo de 10 años (con un nivel de significación de 0,05). Un segundo objetivo es conocer el coste-efectividad del programa. Los participantes, seleccionados entre los que habían respondido a un cuestionario de salud, son en su mayoría hombres con una edad entre 50 y 75 años, fumadores de al menos 15 cigarrillos/día más de 25 años o 10 cigarrillos/día durante más de 30 años o exfumadores de menos de 10 años desde el abandono. Todos ellos sin antecedentes oncológicos personales y asintomáticos[158]. Se inició en colaboración con un centro de Copenhagen que, con un diseño similar, ya había estudiado a 4.104 individuos; se incluyeron en el grupo estudio 7.915 personas (7.907 en el control), realizando un TC basal y controles al año, el intervalo hasta la siguiente ronda, dos años, y el intervalo hasta la tercera de 2,5 años. El seguimiento posterior es de 10 años[17].

El manejo de nódulos se basa en su análisis volumétrico y la presencia o no de crecimiento, además de otras características como su densidad u otras características morfológicas[159]. Según el volumen establecen cuatro categorías: en la I (no nódulos) y II (< 50 mm^3) se realizaría un control al año, en la III (indeterminados, entre 50 – 500 mm^3, o 5 a 10 mm o si son parcialmente sólidos o no sólidos ≥8 mm) se realizaría un control de TCBD a los 3 meses, en caso de incremento se procedería a su estudio diagnóstico y si no presentara cambios a un control anual; y en la IV (>500 mm^3 o >10 mm el nódulo o su componente sólido) se realizaría un estudio diagnóstico directamente. El crecimiento de los nódulos viene definido como un cambio en volumen de, al menos, un 25 % entre rondas de cribado, y se diferencian tres

categorías: A si el VDT (*volume doubling time)* es > 600 días, B si VDT entre 400 y 600 días, y C si VDT es < 400 días. La categoría C obliga a un estudio diagnóstico.

En el estudio basal se encontraron 196(2,6 %) resultados positivos, de los cuales 70 fueron CP (tasa de detección del 0,9 %), 63,9 % en estadio I. Este estudio integra el concepto de crecimiento en el estudio basal. Así, realiza un control de TCBD a los tres meses en aquellos nódulos que considera indeterminados. Encuentran una tasa de resultados positivos del 2,6% en el estudio basal, de los cuales el 64,3% se consideran falsos positivos. Con esto consiguen disminuir los falsos positivos de forma muy significativa en comparación con el estudio *NLST,* el cual mostró en 24,2 % de resultados positivos en la ronda basal un 96 % de falsos positivos.

En las dos rondas de estudio siguientes se encontraron 209 CP, de los cuales 70,8 % se encontraban en estadio I y el 8,1 % en estadio IV, el 51,2 % eran adenocarcinomas, la mayoría periféricos y principalmente en lóbulo superior derecho (45 %)[14, 15]. No hubo diferencias significativas entre estadio, tipo histológico o localización entre rondas, pero se observó una disminución del número de estadios IV. Se practicó un último control a los seis años (tras 2,5 años de la tercera ronda) encontrando 46 CP con un incremento de los estadios IIIB/IV (17,3 %), mayor número de cánceres escamosos y de células pequeñas y mayor número de cánceres intervalo (28 CP). Concluyeron que un periodo de 2,5 años entre rondas, reducía el efecto de la detección precoz, con mayor número de cánceres intervalo y mayor porcentaje de enfermedad en estadios avanzados comparado con rondas previas[160]. Otro análisis del estudio muestra que se detecta nuevos nódulos en cada ronda de cribado en 5-7 % de los individuos cribados, nódulos que tienen una alta probabilidad de malignidad, incluso los de pequeño tamaño, lo que obligaría a un control más estrecho[161].

Los participantes fueron más jóvenes, con mayor nivel cultural y más sanos (mayor número de exfumadores) que los individuos que no respondieron al cuestionario, aunque las diferencias no son significativas. La mortalidad debida a todas las causas fue más baja entre los participantes, pero la proporción de sujetos muertos por CP fue más alta entre los participantes (62,4 vs 54,9 %)[162].

Se espera resultados de forma expectante, pero los autores están preocupados por el poder de los resultados, planteando que, si encontraran que la detección precoz sólo reduce la mortalidad en 20 %, aumentarían en un 40 % su muestra para demostrar el efecto esperado.

El estudio piloto ***UK Lung Cancer Screening*** **(UKLS)** aleatoriza a 4.055 individuos entre 50 y 75 años en un grupo estudio con TCBD y un grupo control de no cribado (*usual care*)[27]. Seleccionados entre 247.354 cuestionarios enviados, según el modelo predictivo de riesgo ***Liverpool Lung Project***, que define la probabilidad de que un individuo desarrolle CP en un periodo de cinco años, basado en la edad, sexo, historia tabáquica, historia familiar de CP, historia de tumores malignos no pulmonares, historia de neumonías y exposición ocupacional a asbesto[163, 164]. Evalúa si la detección precoz con TCBD y el tratamiento de lesiones precoces disminuye la mortalidad frente al grupo control, mientras que los beneficios del estudio superan a los riesgos de una manera costo-efectiva. Utiliza un análisis volumétrico de los nódulos y la consideración de crecimiento de los mismos, semejante al NELSON. Encuentra 42 participantes con CP (2,1 %), 34 basales y 8 en el control anual, 85,7 % de los cuales en estadio I-II (66,7 % en estadio I). En casi el 90 % de los casos se pudo aplicar un tratamiento potencialmente curativo. La tasa de procedimientos invasivos en lesiones que resultaron benignas fue muy baja. El análisis económico realizado sugiere que la intervención podría ser costo-efectiva: 9.000 £ por AVAC con un solo TC. En el UKLS, con un control único, se precisaría 13.071 $ frente al NLST con tres rondas, que precisaría 81.000 $ por AVAC. En Reino Unido se considera que las intervenciones con un coste por debajo de las 20.000£ por AVAC son coste-efectivas. Es un estudio piloto sin poder para establecer comparaciones de mortalidad en la población, pero se planea integrar estos datos con los del NELSON[165].

Gopal y cols. realizaron un metaanálisis con los resultados basales de estudios de diagnóstico precoz controlados realizados entre 2001 y 2006, incluyen un estudio de la Universidad de Colorado, el Italung, el *Lung Screening Study, Depiscan, Dante* y el *DLCST*. Se encontraron 107 CP (55 en estadio I) en el estudio basal. Sólo 16 en el grupo control con RX (10 en estadio I). Los autores encontraron 3,9 veces más CP en estadio I

en el grupo de estudio con TC que en el de control. Sin embargo, hallaron 3,1 veces más nódulos falsos positivos. Por cada 1.000 sujetos cribados con TC, se hallaron 9 cánceres en estadio I, 235 nódulos falsos positivos y 4 toracotomías realizadas con diagnóstico de lesiones benignas. El estudio no encuentra evidencia ni a favor ni en contra de la detección precoz[166].

Como una iniciativa de la ACS*, la* ACCP*, la* ASCO *y la* NCCN*,* Bach y cols., en 2012 realizaron una revisión de 8 estudios controlados y 13 estudios de cohorte, que supondrían la base para sus guías de práctica clínica[34]. Con criterios de edad y grado de exposición al tabaco muy diferentes entre los distintos estudios, es difícil evaluar el riesgo. Para aquellos que cumplen unos requisitos mínimos, el riesgo estimado de desarrollar un CP en los próximos 10 años variaría entre 2 y 0,5 %. Datos para poder evaluar el efecto de la detección precoz sobre la mortalidad, sólo se pueden obtener de tres estudios: NLST, DANTE y DLCST. El NLST encuentra una reducción del 20 %, los otros no encuentran diferencias y concluyen que no hay evidencia ni a favor ni en contra de la detección precoz. Evaluados los datos de los tres estudios en conjunto también se encuentra una reducción significativa de la mortalidad: 291 vs 474: OR 0,82 (95 % CI). El NLST tiene mayor muestra (53.454 vs 2.811 y4.104), realiza un largo seguimiento (6,5 vs 2,8 y 4,8), e incluye individuos de mayor riesgo (30 vs 20 y 20 paquetes tabaco-año) comparado con DANTE y DLCST, respectivamente. La media de detección de nódulos fue del 20 % (varió entre 3-30 % en estudios aleatorizados y 5-51 % en estudios de cohorte), tendiendo a disminuir en rondas sucesivas, y siendo más de 90 % de ellos, nódulos benignos. A pesar de esto, el número de procedimientos invasivos fue bajo: 1 – 4 % (el 25 % de estos, resultaban enfermedad benigna) así como el riesgo de muerte o complicaciones mayores derivadas de la detección precoz. En base a estudios sobre la radiación utilizada en el NLST y también en el ITALUNG, concluyen que es suficientemente baja como para considerarla segura.

El tamaño muestral de los estudios aleatorizados europeos es mucho menor que la del NLST y sólo el NELSON está diseñado para proporcionar un poder estadístico suficiente para poder extraer conclusiones. En cualquier caso, todos aportan una

información valiosa sobre muchos aspectos del cribado que ayudará a su implementación en la población general.

1.5. EL IELCAP

En 1991, un grupo de médicos de la *Cornell University Medical Center*, actualmente *Weill Medical College of Cornell University*, entablaron conversaciones con otros especialistas de otras instituciones, para emprender una investigación conjunta sobre el diagnóstico precoz del CP, alentados por las imágenes que ofrecía la TC helicoidal. En 1992 nació *Early Lung Cancer Action Program* (ELCAP). Fue diseñado para comparar RX frente a la TCBD como métodos de diagnóstico precoz de CP, evaluando el aumento en el número de estadios precoces de la enfermedad diagnosticados siguiendo un algoritmo de trabajo. Éste definía el estudio adicional de los hallazgos de la TC antes de la siguiente ronda de cribado. Este régimen era fundamental, puesto que determinaba que el cribado era un proceso de diagnóstico clínico, no simplemente una prueba diagnóstica independiente.

Los investigadores de ELCAP invitaron al *New York University Medical Center* a participar en el estudio. Juntos reclutaron a 1.000 voluntarios asintomáticos, mayores de 60 años con al menos una historia de 10 paquetes-año y sin antecedentes personales de enfermedades oncológicas, salvo tumores cutáneos (no melanoma)[10]. El 54 % de los participantes fueron varones, con una edad media de 67 años y una media de consumo de tabaco de 45 paquetes-año. En el estudio basal a cada participante se le realizó una RX de tórax y una TCBD. *ELCAP* establecía unas guías específicas para la interpretación de las TC, así como para el seguimiento. Ante nódulos < 5 mm se recomendaba repetir la TCBD en 3 meses, siguiendo a los 6, 12 y 24 mientras no se evidenciara crecimiento. En nódulos de 6 a 11 mm podía indicarse tanto seguimiento como biopsia. Si eran > 11 mm, la indicación era de biopsia. Se encontraron 27 CP (2,7 %) con la TC, y sólo 7 con la RX, o sea, la RX no fue capaz de diagnosticar el 76 % de los casos de CP, y más importante, no diagnosticó 20 (80 %) de los 25 casos en estadio I.

Por ello, la detección precoz con RX de tórax se suspendió. Estos resultados con RX fueron muy similares a los del *Mayo Lung Project* (MLP)[128]. De los CP, 23 (85 %) de ellos eran estadios I (18 adenocarcinomas y 3 bronquioloalveolares). Henschke y cols. encontraron que los nódulos detectados con TCBD eran sustancialmente más pequeños que los detectados por RX. Quince (56 %) de los CP diagnosticados eran nódulos ≤ 10 mm y 26 (96 %) fueron quirúrgicamente resecables. Determinaron una supervivencia a los 5 años, superior al 80 %. Además, no consideraban el sobrediagnóstico como responsable de esta supervivencia por que el crecimiento de los nódulos se ajustaba al rango de crecimiento conocido de los tumores malignos. El rango de crecimiento, medido por el tiempo de doblaje de volumen, varió entre 30 días en el caso de un carcinoma de células pequeñas a 170 días en un adenocarcinoma. En 7 de los 8 nódulos que habían crecido se confirmó malignidad[167].

La publicación de estos resultados en 1999 animó otros proyectos de investigación tanto en Estados Unidos como Europa[10]. Incluso, este grupo, junto con otras doce instituciones del estado de Nueva York (NY-ELCAP)[168], iniciaron otro estudio que replicaba los resultados de ELCAP. Simultáneamente, desde 1999, ELCAP comenzó a organizar conferencias internacionales, lo que supuso desarrollar un protocolo que permitiera la colaboración internacional y la obtención de datos de otros países. Desde entonces, dos veces al año, se celebra una conferencia internacional donde se discute cualquier cuestión en relación al diagnóstico precoz de CP y establece las bases para la permanente actualización del régimen del mismo.

En 2006, I-ELCAP presentó sus datos. Fue capaz de demostrar que los CP diagnosticados por la detección precoz, eran de menor tamaño, incluido los CP de células pequeñas y que la tasa de curabilidad era muy alta. Tras un largo seguimiento a 31.456 participantes asintomáticos, se diagnosticaron 484 CP, de los cuales 414 (86 %) eran estadios I, siendo la tasa de curación estimada para estos pacientes del 80 % (95 % CI: 74 % - 85 %). Cuando se diagnosticó un CP en estadio I y se trató de forma precoz, en el primer mes, la curabilidad estimada fue del 93 %. Cuando se comparó con pacientes diagnosticados en estadio I que rehúsan tratarse, la curabilidad fue del 0 %, todos morían por CP[28].

Con estas y otras publicaciones posteriores[116, 168-182], I-ELCAP se ha mantenido a la vanguardia de la investigación en el cribado de CP y ha dado a conocer y replantearse múltiples cuestiones sobre el mismo, que otros grupos han podido contrastar. Entre estos temas se encuentra la identificación de diferentes tipos de nódulos[183] y su diferente significación patológica[184], establecimiento de un algoritmo de trabajo y diagnóstico actualizado[114, 185], la evaluación del rango de crecimiento de los nódulos como signo indicador de biopsia[186-188], el manejo de otros hallazgos incidentales como masas mediastínicas[181], calcificaciones coronarias[189] o enfisema pulmonar, y también, la importancia de incluir programas de deshabituación tabáquica.

El número de cánceres en estadio avanzado era menor en la detección precoz con TC de ELCAP y NY-ELCAP que en MLP y en el *Memorial Sloan-Kettering Lung Project* (MSKLP)[132]. Este cambio en la estadificación de los CP encontrados sugiere una reducción en la mortalidad cuando usamos TC comparado con RX. Las muertes en los primeros cuatro años ocurren en individuos asintomáticos en los que se diagnosticó el CP en estadios avanzados, que podría ser las encontradas en una cohorte no cribada con los mismos factores de riesgo. Tras el cuarto año de cribado, el porcentaje de mortalidad comienza a descender, tanto más cuanto más se prolongue el seguimiento. Esto es lo que ha mostrado el NLST, con sólo cuatro años de estudio, fue en el seguimiento de los pacientes cuando se consiguió obtener una reducción de la mortalidad de un 20 % que permitiera rechazar la hipótesis nula de no beneficio con la detección precoz. Uno de las limitaciones de los estudios aleatorizados, es el inadecuado número de rondas de cribado, que no permite revelar el descenso en la tasa de mortalidad [133, 190]. Esto ya fue descrito para el cáncer de colon por *Minnesota Colorectal Study*, que requirió una prolongación de 10 años cuando originariamente se planificaron 5 años[191].

El principal sesgo de I-ELCAP es el sobrediagnóstico, ya que otros posibles sesgos, como *length* y *lead time*, afectan tanto a I-ELCAP como a estudios aleatorizados. Cánceres con una fase latente más larga, de crecimiento más lento, son identificados más frecuentemente en el estudio basal, y en las rondas anuales aún en

fases más tempranas, con menor tamaño. Por ello, se presentan los datos por separado, datos de incidencia y prevalencia. Respecto al *lead time*, se presenta cuando no existe un periodo de seguimiento suficientemente largo. La tasa de curabilidad que presenta I-ELCAP no está sometida a este sesgo, según sus investigadores, dado su amplio seguimiento[28]. En el caso de estudios aleatorizados, supone una infraestimación de la reducción de mortalidad[192].

Consideramos sobrediagnóstico cuando se diagnostica y trata un cáncer que nunca supondrá una amenaza para la vida del sujeto. En el caso del CP, múltiples publicaciones han mostrado que los CP diagnosticados en estadio I, que rehusaban tratarse, todos morían por su enfermedad[193-195]. Tanto en NY-ELCAP[168] como I-ELCAP[28], en aquellos donde se retrasó el tratamiento, la enfermedad progresó, y casos diagnosticados en estadio I que no se trataron, también murieron. Es difícil identificar un caso de CP en el momento del diagnóstico, como sobrediagnosticado.

Diferentes estudios han mostrado el cribado de CP con TCBD muy costo-efectivo[196]. Estos análisis evalúan el coste medio por AVAC, que idealmente debiera realizarse de forma individual, determinando la esperanza de vida de la persona, en función de indicadores de riesgo personal, y el riesgo de muerte por otras causas, para determinar el número de años de vida ganados por la detección precoz[178].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En el CP, la cirugía sigue siendo el tratamiento con mejores resultados de supervivencia. Por tanto, la detección precoz de esta enfermedad determinaría un aumento de la esperanza de vida en la población.

Hipótesis:

Considerando los diferentes estudios publicados, contemplamos la hipótesis de que un programa de cribado basado en la TCBD y aplicado a una población de riesgo para desarrollar CP, podría ser beneficioso.

Objetivo principal:

- Demostrar que la TCBD es una herramienta útil en el cribado de CP, permitiendo detectar lesiones pulmonares de pequeño tamaño. Este estudio, integrado en un protocolo de evaluación y seguimiento de lesiones pulmonares, permite la detección del CP en un estadio precoz y, por tanto, el tratamiento quirúrgico de los mismos, mejorando la supervivencia de la población de estudio.

Objetivos secundarios:

- Determinar si la elevada sensibilidad de la TCBD supone la detección de un número importante de lesiones no tumorales (falsos positivos).

- Plantear si un protocolo normalizado de evaluación y seguimiento de los nódulos y lesiones pulmonares, evita la realización de un número elevado de pruebas diagnósticas innecesarias, y, sobre todo, evita pruebas diagnósticas invasivas.

- Establecer un proceso de evaluación y seguimiento que contemple una información detallada a los participantes al inicio del cribado, del proceso de evaluación y seguimiento, así como de los hallazgos incidentales, además de su orientación diagnóstica.

- Confirmar la necesidad, en la detección precoz de CP con TCBD, de un protocolo normalizado de evaluación y seguimiento de nódulos pulmonares, bien estructurado, integrado en un centro de calidad y con un equipo multidisciplinar con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del CP.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio aquellas personas que entraron en el programa de cribado de CP (IELCAP), desarrollado por la Fundación Instituto Valenciano de Oncología, dentro del periodo comprendido entre junio de 2008 hasta de diciembre de 2012.

Los criterios requeridos para dicha inclusión fueron:

- Edad igual o mayor a 50 años.
- Fumadores o exfumadores con un hábito tabáquico acumulado de, al menos, 10 paquetes-año.
- Sin antecedentes personales de procesos oncológicos (a excepción de carcinomas basocelulares de piel).
- No presentar síntomas sugestivos de CP: cambios en el patrón de su tos, hemoptisis, síntomas constitucionales, etc.

Los participantes acudieron de forma voluntaria al centro mediante cita previa, vía telefónica. En muchos casos fueron informados por otros participantes y, en otros, remitidos por su propio médico de atención primaria.

Todos ellos, tras ser informados del estudio y de los riesgos de las técnicas diagnósticas, firmaron un documento de consentimiento informado, que previamente fue aprobado el Comité de Ética del hospital.

En el caso de detectarse un CP durante el estudio de diagnóstico precoz, los pacientes fueron seguidos evolutivamente tras el inicio de su tratamiento. El seguimiento finalizó el día 31 de diciembre de 2016, quedando establecido el censor en 1 de enero de 2017.

3.2. EXAMEN CT

Todas las exploraciones de TC, tanto las basales como las de controles sucesivos, se realizaron con el mismo equipo, un TC helicoidal multidetector con dieciséis filas (Siemens Emotion 16, Erlangen, Alemania). Las imágenes se adquirieron con parámetros de baja dosis de radiación (≤ 120 kVps y ≤ 30 mAs) con CTDIvol (*CT Dose Index volume*) <2,13 mGy y depósito de energía DLP (*Dose Length Product*) en el rango de 80-100 mGy *cm. La adquisición fue realizada en una apnea, mediante FOV 35-40 cm, con pitch 1,25:1, grosor de corte 1,25 mm y reconstrucción en dos ventanas. Para parénquima pulmonar con grosor de corte de 1 mm, con anchura de ventana y nivel de W1500; L-500, respectivamente. En mediastino fue de 5 mm de espesor de corte con anchura de ventana y nivel de W400; L40, respectivamente. En la ventana de pulmón se reconstruyeron con filtro de realce de bordes (Kernel B70). Las imágenes presentaban una resolución espacial de 512 x 512 con rango dinámico de 1024 niveles de gris. La lectura e interpretación de las imágenes se realizó por los miembros del Servicio de Radiología de la propia institución. Las imágenes fueron representadas mediante su ventana original, en una estación de trabajo Impax 6.5.3.1509 (Agfa, Mortsel, Bélgica) con representación en dos monitores sobre Windows 7.

El protocolo de lectura de las imágenes obtenidas en la exploración, se realizó según el formulario establecido por el IELCAP (Figuras 9 - 11).

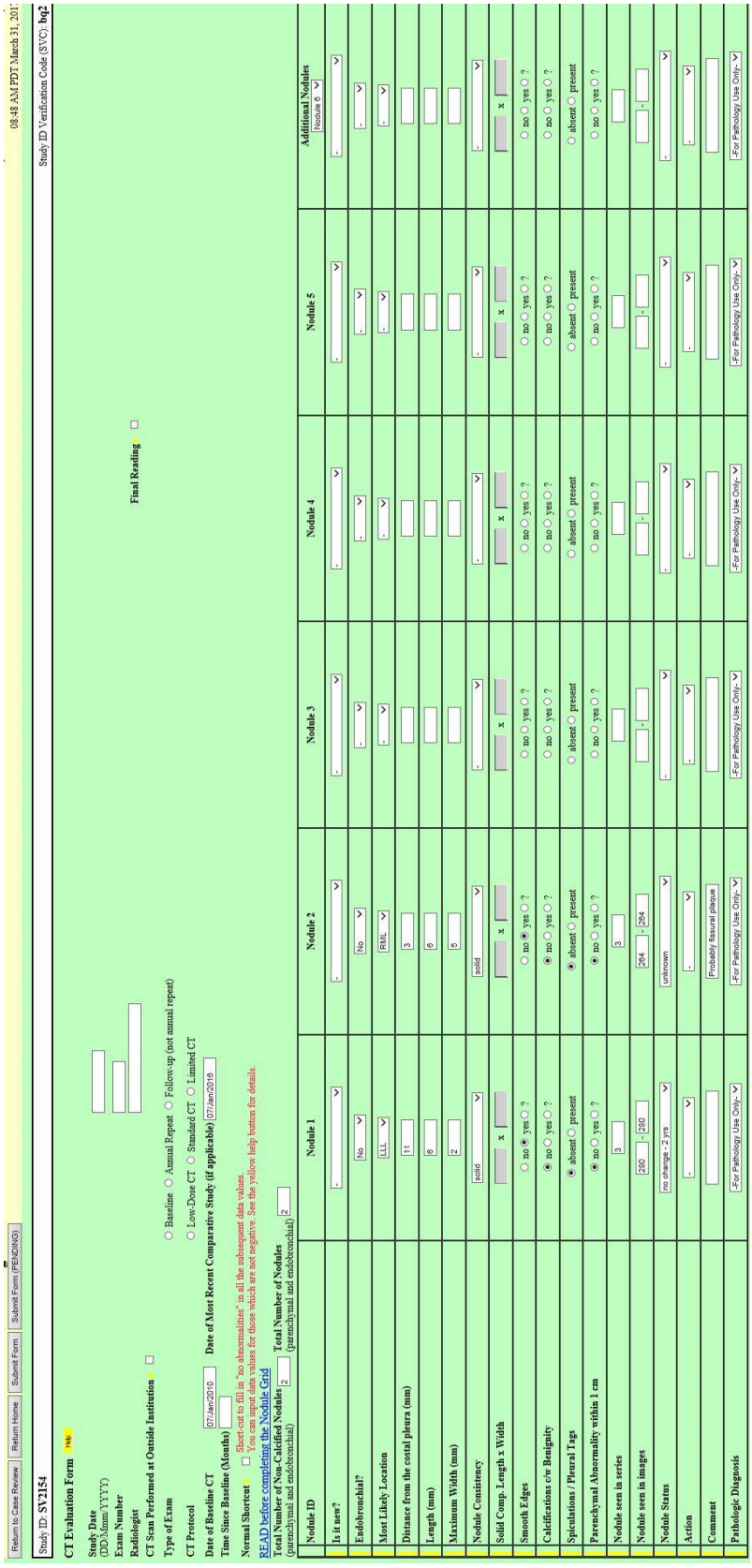


Figura 9: *Protocolo de lectura radiológica IELCAP.*

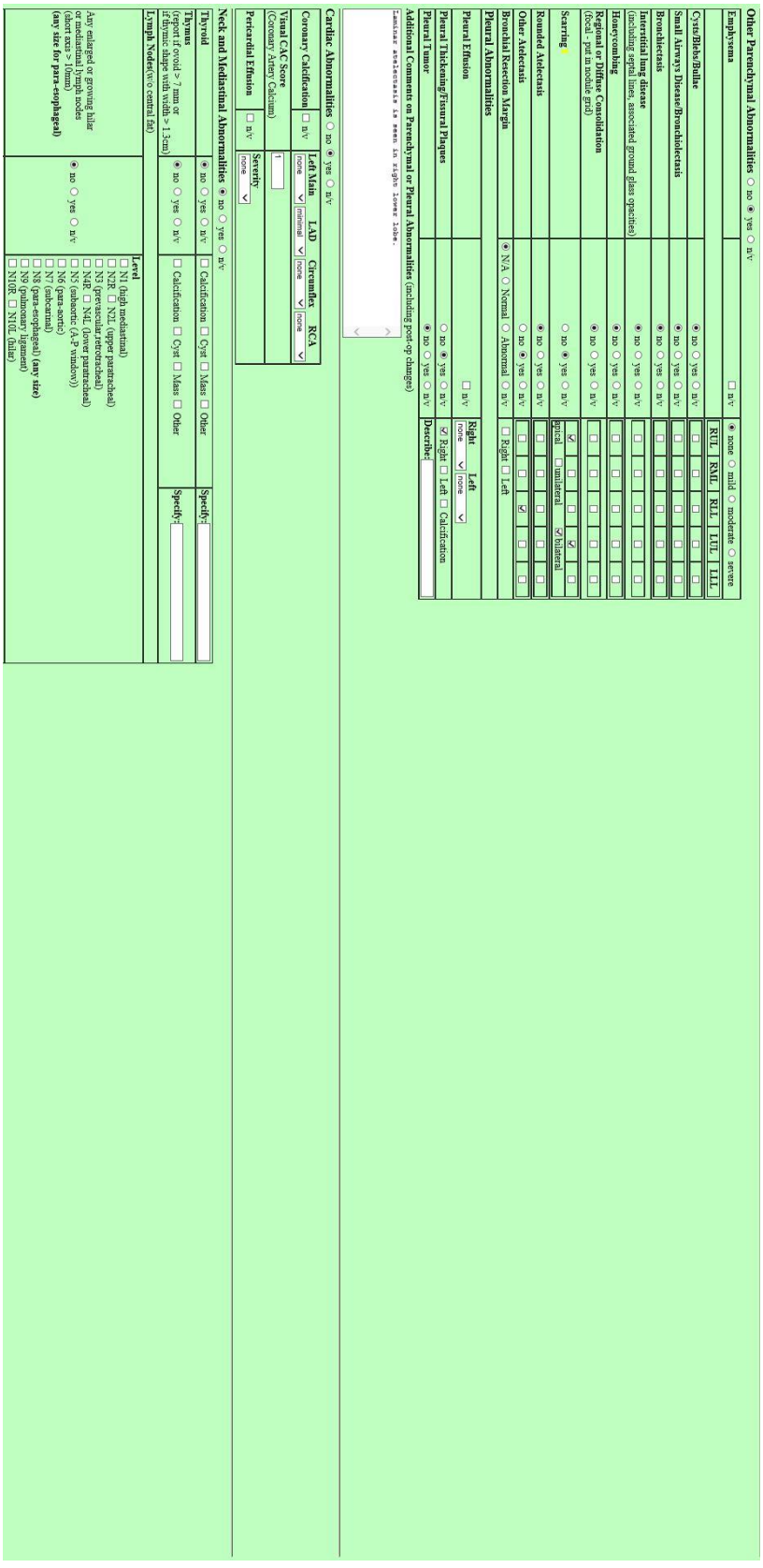


Figura 10: *Protocolo de lectura radiológica IELCAP.*

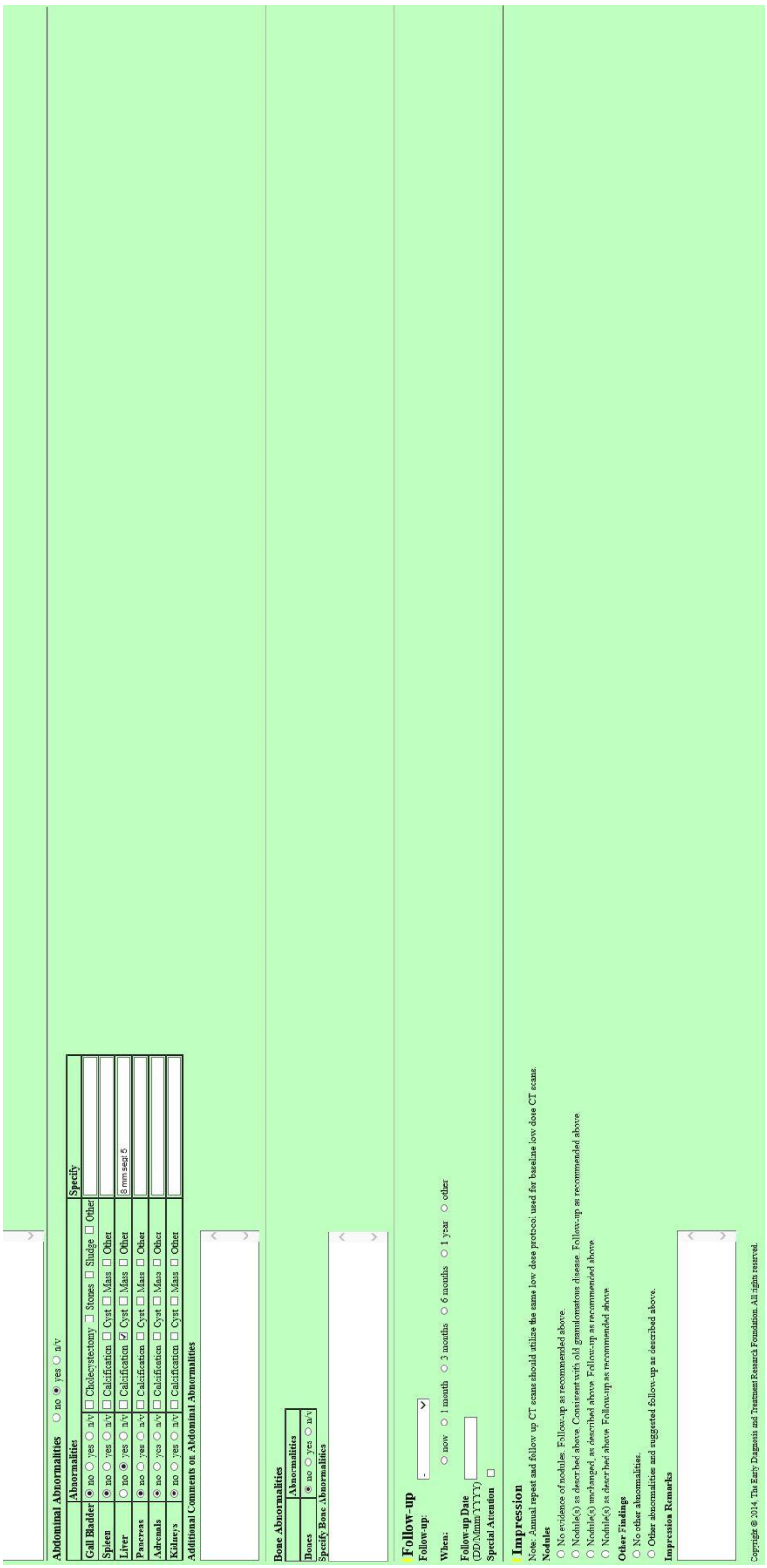


Figura 11: *Protocolo de lectura radiológica IELCAP.*

3.3. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

A todos los participantes se les realizó como mínimo un estudio TC basal y uno posterior a un año, independientemente de los realizados durante este intervalo con motivo de los distintos hallazgos de la exploración (Figuras 12, 13).

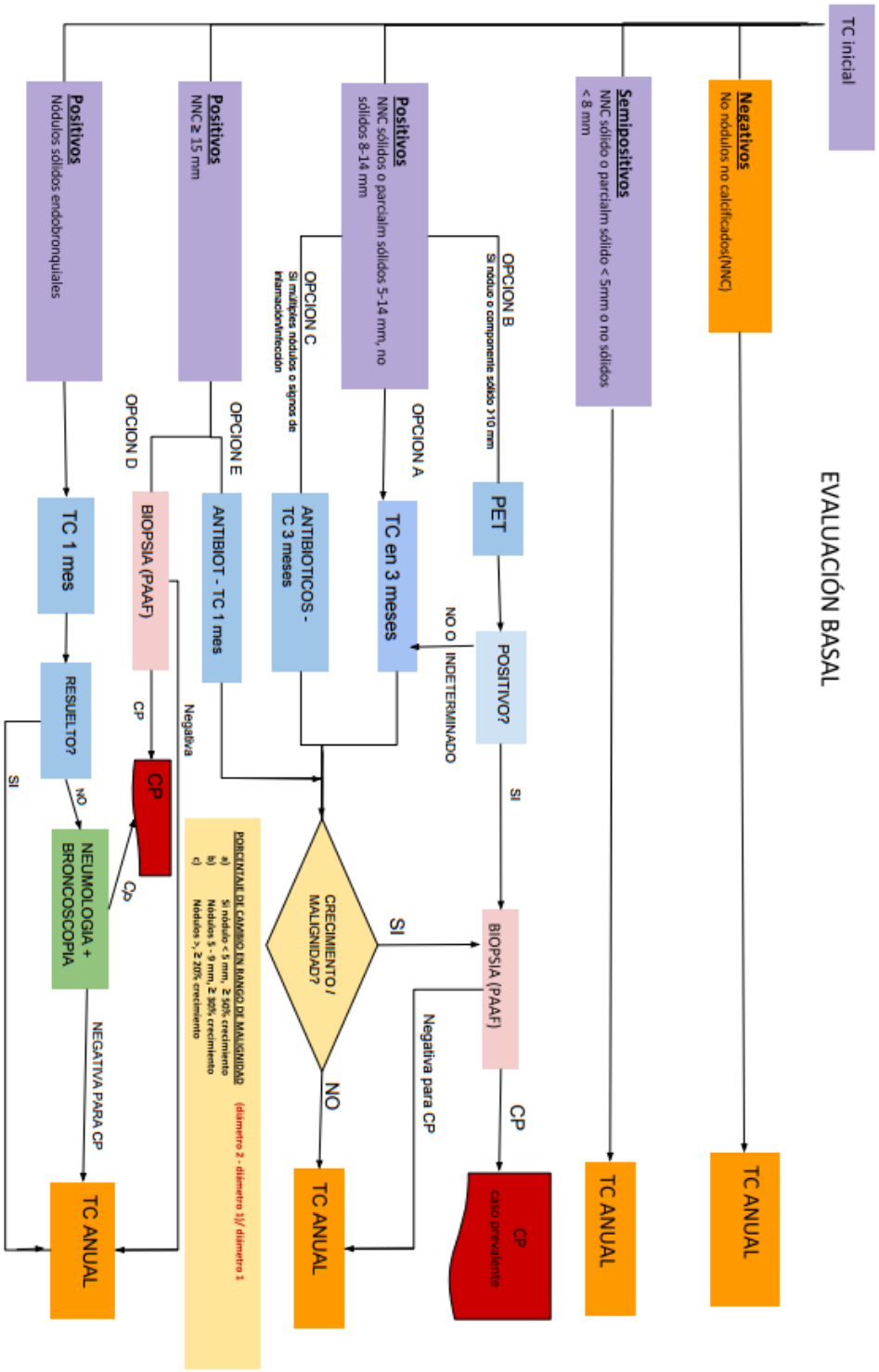


Figura 12: *Algoritmo diagnóstico basal.*

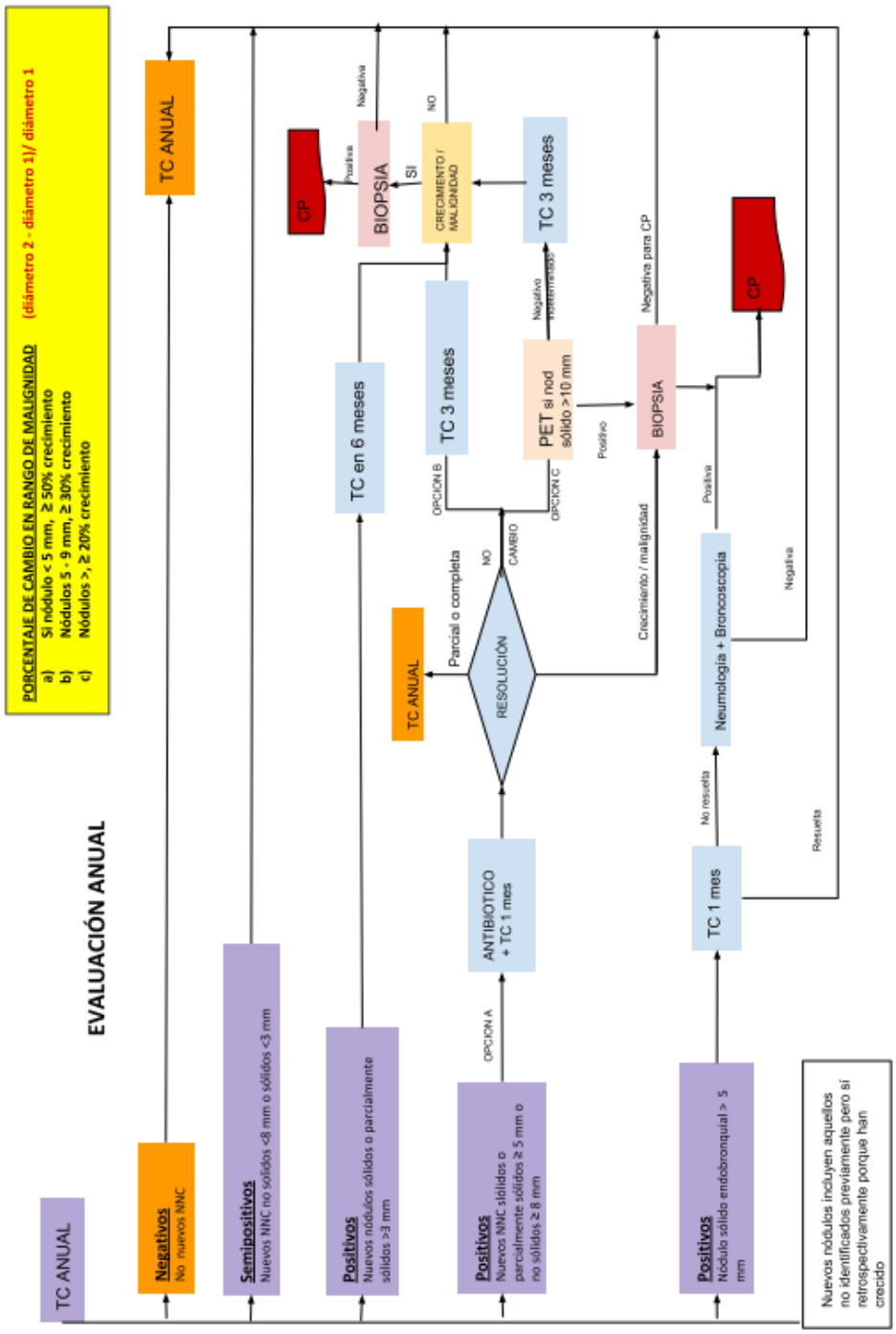


Figura 13: *Algoritmo diagnóstico anual.*

Se identificaron todos los nódulos pulmonares, definidos como una opacidad no lineal localizada en el parénquima pulmonar. Se determinó su tamaño, localización, consistencia (sólido, parcialmente sólido y no sólido), existencia de calcificación y el patrón de la misma, márgenes y espiculaciones. Un nódulo fue clasificado como no calcificado si no cumple los criterios usuales de benignidad de la calcificación (completa, central, laminar, en "palomitas de maíz"). Un nódulo menor de 5 mm se consideró no calcificado si todo él aparece menos denso que las costillas (tanto en la ventana ósea como en la de parénquima); un nódulo entre 5 y 20 mm, si la mayor parte del mismo era no calcificado y/o la calcificación no correspondía con los patrones clásicos de benignidad y/o los márgenes eran espiculados, y un nódulo mayor de 20 mm se considera no calcificado si alguna parte de él era no-calcificada. Para definir un nódulo como parcialmente sólido o no sólido, se atendió a la presencia de vasos sanguíneos en su interior. El diámetro del nódulo fue el resultante de la media entre su longitud mayor y la perpendicular mayor a esta medida, sobre la misma imagen de TC.

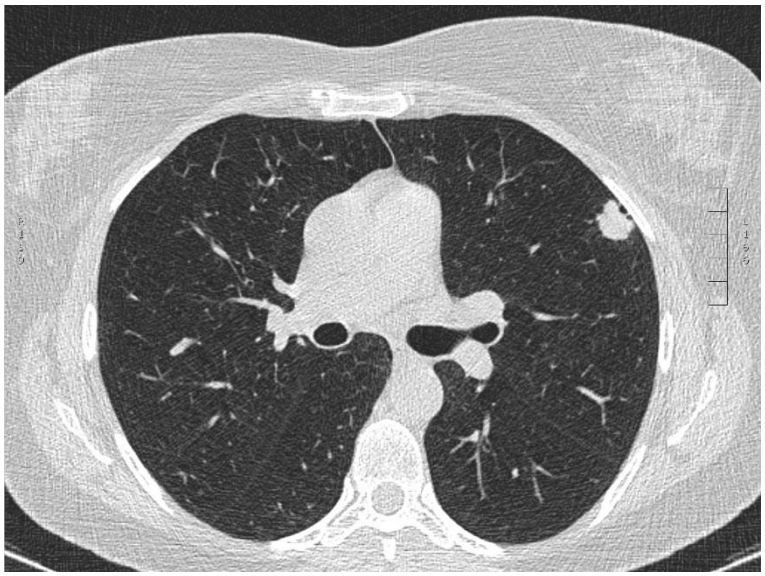


Figura 14: *Nódulo sólido.*

Figura 15: *Nódulo parcialmente sólido.*

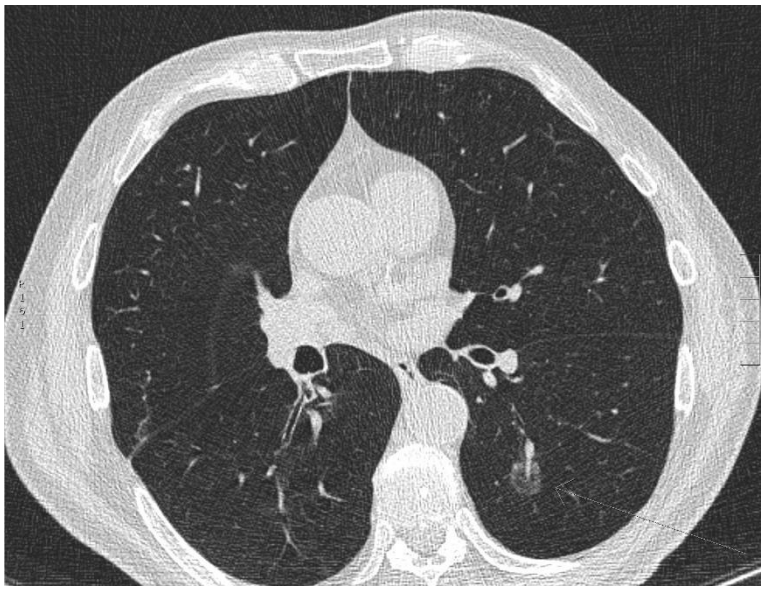


Figura 16: *Nódulo no sólido.*

Así mismo se reflejó cualquier hallazgo patológico en el parénquima pulmonar (como enfisema o afectación intersticial), en la vía aérea, pleura, base de cuello (alteración tiroides), mediastino (masas, adenopatías, alteración tímica, corazón, etc.) y abdomen superior. También se valoró el grado de calcificación de las arterias coronarias.

El estudio inicial (basal) se consideró como positivo ante nódulos no calcificados sólidos o parcialmente sólidos de ≥ 5 mm, o ante nódulos en localización endobronquial, también de ≥ 5 mm, o nódulos no sólidos ≥ 8 mm

Cuando se identificaron nódulos no calcificados < 5 mm o nódulos no sólidos < 8 mm, el estudio se consideró como semipositivo. En estos casos, el siguiente control de TC se realizó a los 12 meses del basal.

Si no aparecieron nódulos se consideró como negativo y el siguiente control también fue anual.

En el caso de considerar el/los nódulos como positivos, por ser sólidos y parcialmente sólidos entre 5 y 14 mm, se optó por dos opciones.

(a) La primera, de forma preferente, repetir el TC en 3 meses: si la lesión creció, se inició un estudio diagnóstico (con biopsia); si permaneció estable o se resolvió parcial o completamente, el control fue anual.

(b) La segunda, si el nódulo o su componente sólido fue mayor de 10 mm, se realizó un estudio de tomografía con emisión de positrones asociada a un estudio de TC (PET-TC). Si ésta resultaba positiva, obligó a realizar una biopsia, y si fue negativa o indeterminada, a realizar un nuevo control de TC en 3 meses, actuándose posteriormente como en la opción (a). El hallazgo de nódulos múltiples planteó la posibilidad de un proceso infecto-inflamatorio, tratándose con antibioterapia de amplio espectro y realizándose un control de TC en 3 meses, para pasar a actuar como en la opción (a).

Para nódulos sólidos y parcialmente sólidos de 15 mm o mayores, y altamente sugestivos de malignidad, se realizó una biopsia como primera opción. En caso de sospecha de un proceso infeccioso, se aplicó un tratamiento antibiótico y nuevo control de TC al mes. Si en esta exploración, la lesión no se resolvió o creció, se indicó una biopsia. En el caso que la lesión se hubiera resuelto parcial o completamente, el proceso diagnóstico se suspendió, pasando a nuevo control anual.

Ante nódulos endobronquiales sólidos de 5 mm o mayores, se repitió el TC en un mes. Si, en este nuevo control, persistió la lesión, fue remitido a la consulta de Neumología que valora la realización de una fibrobroncoscopia.

En todos los casos que el proceso diagnóstico fue negativo, se programó un control de TC anual.

Los TC de control, siempre se interpretaron comparándolos con los TC previos. Se determinó la aparición de nuevos nódulos, el crecimiento de los existentes, la descripción de lesiones vistas en TC previo de forma retrospectiva y todos los parámetros establecidos en la TC de inicio del estudio.

Se consideró la prueba como positiva al aparecer, al menos, un nuevo nódulo no calcificado sólido o parcialmente sólido de ≥ 3 mm, un nódulo no sólido ≥ 8 mm o un nódulo endobronquial sólido de ≥ 5 mm. Ante un nuevo nódulo solido o parcialmente sólido < 3 mm o no sólido < 8 mm, el resultado se consideró semipositivo, realizándose el siguiente control de TC en un año. Si no aparecieron nuevos nódulos y los existentes no hubieron experimentado cambios, la prueba se considera negativa, y el siguiente control de TC se realizó también en un año.

Los nuevos nódulos sólidos o parcialmente sólidos de 3 a 5 mm, conllevaron un control de TC en 6 meses. Si en este estudio se objetivó un crecimiento significativo del nódulo, se indicó un estudio diagnóstico con biopsia. Si el crecimiento no fue significativo o se objetivó una resolución parcial o completa del mismo, el proceso diagnóstico se suspendió y pasó a control anual.

Si el nódulo detectado fue ≥ 5 mm, se recomendó, como primera opción, iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro y un nuevo control de TC en un mes. Ante la presencia de crecimiento se indicó una biopsia. Si existió una resolución parcial o total, el estudio se detuvo. Si permaneció estable, se realizó un control con TC en 3 meses. En caso de mostrar un crecimiento significativo, se indicó una biopsia. En caso contrario el proceso se suspendió. Ante nódulos sólidos ≥ 10 mm, o nódulos parcialmente sólidos pero que su componente sólido es ≥ 10 mm, se realizó una PET. Si esta se consideró positiva, se optó por la biopsia, si fue negativa o indeterminada, por un control de TC a los 3 meses del TC inicial. Si mostró un crecimiento se indicó una biopsia, si no se suspendió el proceso diagnóstico y se programó el siguiente control al año del inicial.

Ante nódulos sólidos endobronquiales ≥ 5 mm, se sigue el mismo proceso que en estudio basal.

El crecimiento de un nódulo se definió como el aumento del mismo o de su componente sólido, en caso de nódulos parcialmente sólidos o no sólidos. Se valoró sus diámetros, el tiempo transcurrido entre dos TC consecutivos, y el volumen. El crecimiento se consideró significativo ante: a) nódulos < 5 mm, si al menos, el crecimiento fue del 50 %; b) nódulos de entre 5-9 mm, de al menos 30 %; c) nódulos ≥ 10 mm, de al menos, el 20 %. Los tiempos entre los TC debieron ser suficientemente largos para objetivar cambios significativos, y fueron los descritos en el algoritmo de decisión. Un crecimiento muy rápido fue más sugestivo de un proceso infeccioso que de un proceso tumoral, por lo que se recomendó tratamiento antibiótico y control de TC en un mes.

En caso de ser precisa una biopsia, generalmente, se realizó una punción transtorácica guiada por TC, por ser menos invasiva. Según la localización de la lesión, pudo ser necesario la realización de una fibrobroncoscopia, una ecobroncoscopia o una toracoscopia videoasistida. Las muestras histológicas y citologías fueron procesadas e interpretadas por nuestros patólogos expertos en patología torácica, siguiendo las recomendaciones internacionales, y ajustándose en su informe al protocolo establecido por I-ELCAP.

Los casos en que se llegó a un diagnóstico de CP, se completó el estudio con las pruebas necesarias para estadificar la enfermedad (PET, mediastinoscopia, etc.), conociendo así su extensión, el estado de resecabilidad del tumor y de operabilidad del paciente (estudio funcional cardiorrespiratorio).

El tratamiento electivo de los casos positivos se decidió, de forma individual, en consenso en el Comité Multidisciplinar de Cáncer de Pulmón de nuestro hospital.

3.4. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Se ha seguido el protocolo de evaluación histopatológica que recomienda el programa I-ELCAP, para garantizar unos mínimos estándares en los diferentes centros y la interpretación por el resto y que está disponible en la *www.ielcap.org*. La clasificación de tumores se basa en la de 1999, con las modificaciones propuestas posteriormente en la clasificación de tumores de pulmón de la OMS del 2004 [197].

Siguiendo las directrices del programa nuestros patólogos emiten el informe, pero atendiendo a las nuevas clasificaciones, principalmente las referidas al adenocarcinoma y las referentes a muestras pequeñas, detallan los posibles cambios de nomenclatura. La clasificación para los tumores de pulmón que utilizamos se presenta en la Tabla 9, y surge de las modificaciones propuestas por la IASLC/ATS/ERS y publicadas en 2011[111, 198].

Entre los cambios respecto a la clasificación del 2004, se encuentran la clasificación por subtipos histológicos del adenocarcinoma, el diagnóstico y terminología en biopsias pequeñas y extensiones citológicas, así como la incorporación de la inmunohistoquímica en el diagnóstico y clasificación del CP.

La primera modificación que introduce es la eliminación del carcinoma bronquioloalveolar, la introducción del adenocarcinoma in situ (AIS) y su subclasificación en no mucinoso, mucinoso y mixto. En este grupo de lesiones

preinvasivas se clasifican aquellos adenocarcinomas menores de 3 cm con crecimiento puramente lepídico, que se presentan como lesión única, sin invasión ni extensión por los espacios aéreos, principalmente no mucinosos y sin atipia nuclear. El adenocarcinoma mínimamente invasor, tiene las características del AIS, pero con invasión ≤ 5 mm del estroma. Con estos tipos de tumor, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, puede llegar a un 100 %. Se recomienda una cuantificación en incrementos del 5 % de todos los subtipos histológicos que existan en la pieza de resección (lepídico, acinar, papilar, micropapilar y sólido), aunque en el diagnóstico final se identifique el predominante.

Muchos pacientes son diagnosticados a partir de muestras muy pequeñas, de las que se debe obtener el diagnóstico histológico con el uso, si es posible, de técnicas de inmunohistoquímica. Los marcadores aceptados para la identificación de adenocarcinoma son el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1)[199] y napsina-A[200]. En el carcinoma escamoso, el p40 es el marcador de diferenciación escamosa más sensible y específico[201].

1. Adenocarcinoma
- 1.1. Lepídico
- 1.2. Acinar
- 1.3. Papilar
- 1.4. Micropapilar
- 1.5. Sólido
- 1.6. Invasivo
  - 1.6.1. Mucinoso
  - 1.6.2. Mixto, mucinoso-no mucinoso
- 1.8. Coloide
- 1.9. Fetal
- 1.10. Entérico
- 1.11. Mínimamente invasivo
  - 1.11.1. No mucinoso
  - 1.11.2. Mucinoso
- 1.12. Lesiones preinvasivas
  - 1.12.1. Hiperplasia adenomatosa atípica
  - 1.12.2. Adenocarcinoma *in situ*
    - 1.12.2.1. No mucinoso
    - 1.12.2.2. Mucinoso

2. Carcinoma escamoso
- 2.1. Queratinizante
- 2.2. No queratinizante
- 2.3. Basaloide
- 2.4. Lesión preinvasiva
  - 2.4.1. Carcinoma escamoso *in situ*

3. Tumores neuroendocrinos
- 3.1. Carcinoma de célula pequeña
  - 3.1.1. Carcinoma de célula pequeña combinado
- 3.2. Carcinoma neuroendocrino de célula grande
  - 3.2.1. Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado
- 3.3. Tumor carcinoide
  - 3.3.1. Típico
  - 3.3.2. Atípico
- 3.4. Lesión pre-invasiva
  - 3.4.1. Hiperplasia idiopática pulmonar difusa de células neuroendocrinas

4. Carcinoma de célula grande

5. Carcinoma adenoescamoso

6. Carcinoma pleomórfico

7. Carcinoma de células fusiformes

8. Carcinomas de células gigantes

9. Carcinosarcoma

10. Blastoma pulmonar

11. Carcinomas inclasificables y otros
- 11.1. Carcinoma linfoepitelioma-*like*
- 11.2. Carcinoma NUT

12. Tumor tipo glándula salival
- 12.1. Carcinoma mucoepidermoide
- 12.2. Carcinoma adenoide quístico
- 12.3. Carcinoma epitelial-mioepitelial
- 12.4. Adenoma pleomórfico

13. Papilomas
- 13.1. De células escamosas
  - 13.1.1. Exofítico
  - 13.1.2. Invertido

14. Adenomas
- 14.1. Neurocitoma esclerosante
- 14.2. Adenoma alveolar
- 14.3. Adenoma papilar
- 14.4. Cistoadenoma mucinoso
- 14.5. Adenoma de glándula mucosa

15. Tumores mesenquimales
- 15.1. Hamartoma pulmonar
- 15.2. Condroma
- 15.3. Tumores PEComatosos
  - 15.3.1. Linfangioleiomiomatosis
  - 15.3.2. PEComa benigno
    - 15.3.2.1. Tumor de células claras
  - 15.3.3. PEComa maligno
- 15.4. Tumor congénito peribronquial miofibroblástico.
- 15.5. Linfangiomatosis difusa pulmonar
- 15.6. Tumor miofibroblástico inflamatorio
- 15.7. Hemangioendotelioma epitelioide
- 15.8. Blastoma pleuropulmonar
- 15.9. Sarcoma sinovial
- 15.10. Sarcoma intimal de la arteria pulmonar
- 15.11. Sarcoma pulmonar mixoide con translocación de EWSR1-CREB1
- 15.12. Tumores mioepiteliales
  - 15.12.1.Mioepitelioma
  - 15.12.2.Carcinoma mioepitelial

16. Tumores linfohistiocíticos
- 16.1. Linfoma extranodal de la zona marginal asociado a mucosas (MALT)
- 16.2. Linfoma B difuso de células grandes
- 16.3. Granulomatosis linfomatoide
- 16.4. Linfoma B de células grandes intravascular
- 16.5. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar
- 16.6. Enfermedad de Erdheim-Chester

17. Tumores de origen ectópico
- 17.1. Tumores de células germinales
  - 17.1.1 Teratoma maduro
  - 17.1.2. Teratoma inmaduro
- 17.2. Timoma intrapulmonar
- 17.3. Melanoma
- 17.4. Meningioma, NOS

18. Tumores metastáticos

Tabla 9: *Clasificación histológica de los tumores de pulmón de la OMS.*

3.5. ESTADIFICACIÓN TUMORAL (TNM)

El modo de formar los estadios responde a la necesidad de homogeneizar los grupos respecto a la supervivencia, que las tasas de supervivencia de estos grupos para cada localización de cáncer sean características. La extensión de la enfermedad como se categoriza en el TNM es el indicador pronóstico más poderoso de la mayoría de tumores malignos.

La clasificación utilizada en nuestro trabajo es la correspondiente a la séptima edición, publicada en 2009 [202].

En el Manual de Estadificación se describe dos clasificaciones para cada localización: la clínica, anterior al tratamiento y esencial para seleccionar y evaluar la terapia, y la patológica, que es postquirúrgica e histopatológica y proporciona datos más precisos para estimar el pronóstico. Añade notas explicativas para cada descriptor así como la clasificación G histopatológica u otros descriptores adicionales y opcionales (invasión linfática y venosa).

Clasificación clínica TNM 2009 (IASLC – UICC – AJCC)

T - Tumor primario:

TX: *El tumor primario no puede ser evaluado, o se ha probado la existencia de un tumor por la presencia de células malignas en el esputo o en el lavado bronquial pero no se ha visualizado por imagen o broncoscopia.*

T0: *No evidencia de tumor primario.*

Tis: *Carcinoma in situ.*

T1: *Tumor de 3 cm o menos en su mayor dimensión, rodeado de pleura visceral o pulmón, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (esto es, no en el bronquio principal):*

T1a: *Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión (1).*

T1b: *Tumor de más de 2 cm, pero de no más de 3 cm en su mayor dimensión.*

T2: *Tumor de más de 3 cm, pero de no más de 7 cm, o tumor con cualquiera de las siguientes características (2):*

- *Afecta al bronquio principal, estando 2 cm o más distal a la carina.*
- *Invade la pleura visceral.*
- *Asociado a atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no compromete al pulmón en su totalidad.*

T2a: *Tumor de más de 3 cm, pero de no más de 5 cm en su mayor dimensión.*

T2b: *Tumor de más de 5 cm, pero de no más de 7 cm en su mayor dimensión.*

T3: *Tumor de más de 7 cm o tumor que invade directamente cualquiera de los siguientes: pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumores del bronquio principal a menos de 2 cm distales a la carina (1) pero sin compromiso de la carina; o atelectasia asociada o neumonía obstructiva del pulmón completo o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo que el primario.*

T4: *Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente del primario.*

N - Ganglios linfáticos regionales

NX: *No pueden ser evaluados los ganglios linfáticos regionales.*

N0: *No metástasis en ganglios linfáticos regionales.*

N1: *Metástasis de ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o ganglios linfáticos hiliares e intrapulmonares ipsilaterales, incluyendo compromiso por extensión directa.*

N2: *Metástasis de ganglios linfáticos mediastínicos y/o ganglios linfáticos subcaínicos*

N3: *Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.*

M - Metástasis a distancia

M0: *No metástasis a distancia*

M1: *Metástasis a distancia*

M1a: *Nódulo(s) tumoral(es) aislado(s) en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno (3).*

M1b: *Metástasis a distancia.*

Notas:

(1). *La extensión superficial poco común de un tumor de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que puede extenderse de manera proximal al bronquio principal, se clasifica también como T1a.*

(2). *Los tumores T2 con estas características se clasifican como T2a si son de 5 cm o menores, o si no puede determinarse su tamaño, y T2b si son mayores de 7 cm.*

(3). *La mayoría de los derrames pleurales (pericárdicos) con cáncer de pulmón se deben al tumor. En algunos pocos pacientes, sin embargo, los exámenes microscópicos múltiples del derrame pleural (pericárdico) son negativos para tumor, y el fluido no es sanguinolento y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico dicten que el derrame no está relacionado con el tumor, el derrame debería ser excluido como un elemento de estadificación y el paciente debería ser clasificado como M0.*

Agrupamiento por estadios

Carcinoma oculto	*TX N0 M0*
Estadio 0	*Tis N0 M0*
Estadio IA	*T1a,b N0 M0*
Estadio IB	*T2a N0 M0*
Estadio IIA	*T2b N0 M0*
	T1a,b N1 M0
	T2a N1 M0

Estadio IIB	*T2b N1 M0*
	T3 N0 M0
Estadio IIIA	*T1a,b,T2a,b N2 M0*
	T3 N1, N2 M0
	T4 N0, N1 M0
Estadio IIIB	*T4 N2 M0*
	Cualquier T N3 M0
Estadio IV	*Cualquier T - Cualquier N - M1*

3.6. RECOGIDA DE DATOS. PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN

Todos los datos de la historia clínica de los participantes se recogieron en una base de datos que se comparte con I-ELCAP y a la que se tiene acceso online, vía internet, con todos los requisitos necesarios para mantener la seguridad y la confidencialidad de los datos. Del mismo modo, los resultados de las TC y de todas las pruebas e intervenciones (biopsias, PET, intervenciones quirúrgicas…) que se realizaron, se recogieron en esta base de datos compartida. En el programa I-ELCAP también se establece el protocolo a seguir para la presentación y lectura de muestras histopatológicas o citológicas, enviándose una muestra de los casos positivos de CP.

3.6.1. Variables demográficas

Las variables demográficas recogidas en el estudio fueron las siguientes:

- **Sexo:** Variable dicotómica con los valores: hombre / mujer.
- **Edad:** Variable cuantitativa expresada en años.
- **Nivel de estudios:** Variable categórica definida con los valores:
  - No completó estudios básicos.
  - Estudios básicos.

- Inició estudios universitarios.
- Formación profesional.
- Título universitario medio.
- Título universitario superior.
- Estudios avanzados, doctor, master.

- **Motivación para la realización del estudio:** Variable categórica definida por los valores:
  - Curiosidad.
  - Realizarse un TCBD es interesante.
  - Altruismo en investigación médica.
  - Seguridad del TCBD frente a RX.
  - Libre.
  - Recomendación médica.
  - Recomendación.
  - Empeoramiento de su clínica respiratoria.
  - Historia de riesgo de cáncer.
  - Síntomas relacionados con tabaco.
  - Consumo de tabaco.
  - Exposición ambiental al tabaco.
  - Motivación para dejar de fumar.
  - Prevención.
  - Información de su estado de salud.
  - Seguridad de no tener CP.
  - Invitación al programa.
- **Consumo de tabaco acumulado:** Variable cuantitativa expresada en el número de paquetes-año.
- **Hábito tabáquico:** Variable dicotómica con los valores: fumador / exfumador.
- **Años de hábito tabáquico:** Variable cuantitativa expresada en los años como fumador y exfumador.
- **Antecedentes familiares de CP:** Variable categórica con los valores: no / si / no sabe.

- **Antecedentes de contacto con asbesto:** Variable dicotómica con los valores: no / sí.
- **Antecedentes de patología respiratoria:** Variable categórica con los valores: asma / neumonía / enfisema.

3.6.2. Variables radiológicas

Las variables radiológicas estudiadas se definieron en el protocolo de recogida de datos de IELCAP referido anteriormente.

- **Fecha de TCBD basal.**
- **Fecha de TCBD anual.**
- **Número de nódulos:** Variable cuantitativa expresada por el número de nódulos detectados por individuo.
- **Presencia de calcificación:** Variable dicotómica con los valores: no / sí.
- **Consistencia de la lesión:** Variable categórica con los valores: sólido / parcialmente sólido / no sólido.
- **Localización de la lesión:** Variable categórica con los valores:
    - Endobronquial
    - LSD
    - LM
    - LID
    - LSI
    - LII.
- **Tamaño de la lesión:** Variable cuantitativa expresada por la media aritmética de los valores de los ejes mayores del nódulo.
- **Indicación de seguimiento:** Variable categórica con los valores:
    - TC f/u:
        - 1M (1 mes)
        - 3M (3 meses)
        - 6M (6 meses)
    - TC c/c

  - TCBD anual
  - PET-TC
  - PAAF
  - FIBROBRONCOSCOPIA
  - VATS
  - RESECCIÓN
- **Complicaciones por técnicas diagnósticas:** Variable categórica con los valores: no / neumotórax / hemorragia / broncoespasmo / otros.

3.6.3. Variable de CP diagnosticados

Las variables en los CP detectados fueron:

- **Método diagnóstico:** Variable cualitativa con los valores: PAAF / Fibrobroncoscopia / Mediastinoscopia / Videotoracoscopia / Toracotomía.
- **CP prevalente o basal:** Variable dicotómica con los valores: no / sí. Se consideró un CP como prevalente cuando:
  - Se detectó en el TCBD basal, independientemente del momento del diagnóstico.
  - Si el test inicial se dio como semipositivo, y al recomendar un TCBD anual, en éste se objetivó un crecimiento de la lesión y se diagnosticó posteriormente como un CP.
  - En el caso de que el TCBD basal se diera como negativo, y antes del TCBD de control anual, se diagnosticara un CP (por aparición de síntomas compatibles o como hallazgo incidental).
- **CP incidente:** Variable dicotómica con los valores: no / sí. Se consideró un CP como incidente en los casos de nueva aparición en el control de TCBD anual.
- **Tamaño tumoral:** Variable cuantitativa expresada en mm de diámetro mayor tumoral.
- **Estudio histológico:** Variable cualitativa con los valores definidos en la clasificación de la OMS de 2004 expuesta anteriormente.

- **Estadificación tumoral:** Variable cualitativa con los valores definidos en la clasificación TNM de 2009 expuesta anteriormente.
- **Tratamiento:** Variable cualitativa con los valores:
    - Tratamiento quirúrgico.
    - Quimioterapia (QT).
    - Quimioterapia + Radioterapia (QT+RT).
    - Radioterapia estereotáctica (SBRT).

3.6.4. Variables de seguimiento de CP

Las variables utilizadas para el seguimiento y cálculo de supervivencia de los CP detectados fueron:

- **Fechas de observación**
- **Estado del paciente:** Variable categórica con los valores:
    - Vivo
    - Muerte por CP
    - Muerte por causa distinta al CP
    - Pérdida de seguimiento.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTISCO

Para facilitar el análisis de los datos y aplicar los métodos estadísticos que a continuación se describen, la información recogida fue trasladada a soporte magnético y analizada mediante el paquete estadístico para Windows® SPSS® versión 22.

3.7.1. Estadística descriptiva

Con la información obtenida, definida por las variables anteriormente descritas, se realizó un análisis estadístico descriptivo, incluyendo el cálculo de diferentes medidas de distribución (media, mediana, rango, desviación estándar, distribución de frecuencias…)

3.7.2. Estadística comparativa

Para el análisis y comparación de las variables cualitativas se utilizó el método de Chi^2 o el test exacto de Fisher cuando no se cumplieron los condicionantes de validez de Chi^2, y para las variables continuas la t de Student, test U de Mann-Withney y ANOVA, así como el test de correlación de Pearson cuando se compararon dos variables continuas. Los datos fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de p no excedía de 0,05 ($p < 0,05$).

Para el cálculo de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier[203] y el test de log-rank[204] para la comparación de las curvas de supervivencia según los distintos factores pronósticos estudiados y el test de tendencia cuando fue necesario.

3.7.3. Estudio epidemiológico y evaluación de pruebas diagnósticas

Dentro de las medidas estadísticas de estudio epidemiológico y de evaluación de pruebas diagnósticas se han utilizado:

La **Tasa de Prevalencia** de CP incluye todos los casos de CP encontrados en el estudio basal y aquellos casos que, siendo diagnosticados con el segundo control, eran nódulos prevalentes, o sea, nódulos presentes en el estudio basal y que habían crecido.

La **Tasa de Incidencia** de CP se calcula a partir de los casos de CP diagnosticados en el segundo control, resultado del estudio de nódulos o lesiones de nueva aparición.

La **Sensibilidad** (S) y la E**specificidad** (E) son características intrínsecas a la prueba y nos informan de la capacidad de ésta para clasificar correctamente los enfermos (S) y los sanos (E).

Se ha evaluado la **S del TCBD**, como la probabilidad de que un nódulo que resulta CP sea detectado por la TCBD y etiquetado como radiológicamente positivo, y la **S del Programa**, como la capacidad de clasificar correctamente a un enfermo, o sea, la probabilidad de que un enfermo tenga una prueba diagnóstica positiva. Se calcula como el cociente entre verdaderos positivos (VP) y la suma de verdaderos positivos y falsos negativos (FN).

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN}$$

La **E del TCBD**, considerada como la probabilidad de que un nódulo que no resulta ser un CP, sea etiquetado como un resultado negativo. La **E del Programa**, como probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, o sea, que éste tenga una prueba diagnóstica negativa, se calcula como la relación entre verdaderos negativos y la suma entre verdaderos negativos y falsos positivos.

$$Especificidad = \frac{VN}{VN + FP}$$

Se ha considerado **Verdaderos Positivos** (VP) aquellos casos de CP prevalentes (o nódulos) de cualquier estadio o nódulos prevalentes, ya presentes en el estudio basal, que en el segundo control (un año más tarde) fueron diagnosticados de CP en estadio I; **Falsos Negativos** (FN) a aquellos nódulos prevalentes que en el control anual resultaron en CP en estadio > I y también, a los CP intervalo. Los valores de VP y FN son los mismos consideremos casos de CP o nódulos, dado que, aunque un sujeto pueda

tener más de un nódulo, y no teniendo casos de CP multicéntrico, se diagnostica de un solo CP.

Se considera **Falsos Positivos** (FP) a aquellos nódulos o sujetos con nódulos positivos según criterios radiológicos, determinados éstos por el protocolo de I-ELCAP, en los que se indicó algún procedimiento diagnóstico y no resultaron CP; y **Verdaderos Negativos** (VN) a los nódulos detectados que se etiquetaron como resultado negativo, no cumplían los parámetros que establece el programa para considerarlos positivos, o a aquellos sujetos que no presentaban nódulos o presentándolos en el estudio basal, se mantuvieron estables o desaparecieron en el anual.

La **Precisión Diagnóstica** (PD) se ha definido como el promedio entre la sensibilidad y la especificidad, o sea, la relación entre la suma de VP y VN y el total de individuos cribados.

Para conocer la probabilidad de estar o no enfermo, condicionada a haber obtenido un resultado positivo o negativo de la prueba, utilizamos el **Valor Predictivo Positivo** (VPP) y **Valor Predictivo Negativo** (VPN). Son conceptos sobre el valor o validez de la prueba diagnóstica.

El VPP, probabilidad de si la prueba es positiva, de estar enfermo, se calcula como el cociente entre VP y la suma de VP y FP. El VPP de la TCBD supone la probabilidad de, si se da el nódulo como positivo (criterios radiológicos), que sea realmente positivo, que resulte CP.

$$Valor\ Predictivo\ Positivo = \frac{VP}{VP + FP}$$

El VPN, parámetro clave en un programa de cribado poblacional, se define como la probabilidad de estar sano cuando la prueba diagnóstica nos da negativo, y se calcula como el cociente entre los VN y la suma de FN y VN. El VPN de la TCBD vendría definido como la probabilidad de si el nódulo detectado se diera como negativo (criterios definidos como negativos), de ser realmente negativo, que no resultara CP.

$$Valor\ Predictivo\ Negativo = \frac{VN}{FN + VN}$$

Para caracterizar la validez de la prueba con un solo número, usamos los cocientes de probabilidades positivo y negativo o, también llamado la **Razón de Verosimilitud Positiva** (RVP) y la **Razón de Verosimilitud Negativa** (RVN), que nos dan idea de cuánto más probable es padecer o no la enfermedad.

La RVP o cociente de probabilidad positivo indica cuánto más probable es tener un positivo en un enfermo que en un sano.

$$RVP = \frac{S}{1 - E}$$

La proporción de positivos en los enfermos es la S. La proporción de positivos en sanos son los FP, o sea, aquellos sanos que no dan negativo o, lo que es lo mismo, 1-E.

La RVN o cociente de probabilidad negativo expresa cuánto más probable es encontrar un negativo en un enfermo que en un sano.

$$RVN = \frac{1 - S}{E}$$

Los enfermos negativos son aquellos que no dan positivo (1-S) y los sanos negativos son los VN (la E de la prueba).

Un cociente de probabilidad igual a 1 indica que el resultado de la prueba no modifica la probabilidad de estar enfermo. Si es > 1 aumenta esta probabilidad y, si es menor, la disminuye. Este parámetro es el que se usa para conocer la potencia diagnóstica de la prueba. Valores > 10 (o < 0,1) indican que se trata de una prueba muy potente que apoya (o contradice) fuertemente el diagnóstico; de 5 – 10 (o de 0,1 – 0,2) indica poca potencia de la prueba para apoyar (o descartar) el diagnóstico; de 2 – 5 (o de 0,2 – 0,5) indica que la aportación de la prueba es dudosa; y, por último, de 1 – 2 (o de 0,5 – 1) indican que la prueba no tiene utilidad diagnóstica.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el período comprendido entre el 19 de junio de 2008 y el 31 de diciembre de 2012, la Fundación Instituto Valenciano de Oncología reclutó en el programa de detección precoz de cáncer de pulmón I-ELCAP 5.092 personas. De ellas, fueron excluidas 133 por pérdida de seguimiento tras el primer TC basal (2,6 %) y 8 por falta de criterios válidos tras su revisión posterior. La población a estudio quedó constituida por 4.951 sujetos a los que se practicó un estudio de TC basal y, al menos, uno posteriormente al año.

4.2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

De toda la serie a estudio, 3.237(65,4 %) fueron hombres y 1.714 (34,6 %) mujeres. La media de edad se situó en 56,89 ± 5,26, con una mediana en 56 y un rango comprendido en 50 y 79 años. La distribución por edades mostró una mayor población entre los 50 y 60 años, agrupándose en este intervalo 3.905 sujetos (78,87 %) (Tabla 10 - Figura 17).

Variable	Punto de corte	n	%	$\bar{x}$	δ
Sexo	Hombres	3.237	65,4		
	Mujeres	1.714	34,6		
Edad	50 - 60	3.905	78,87	56,89	5,26
	61-70	942	19,02		
	> 70	104	2,01		

Tabla 10: *Distribución por Sexo y Edad.*

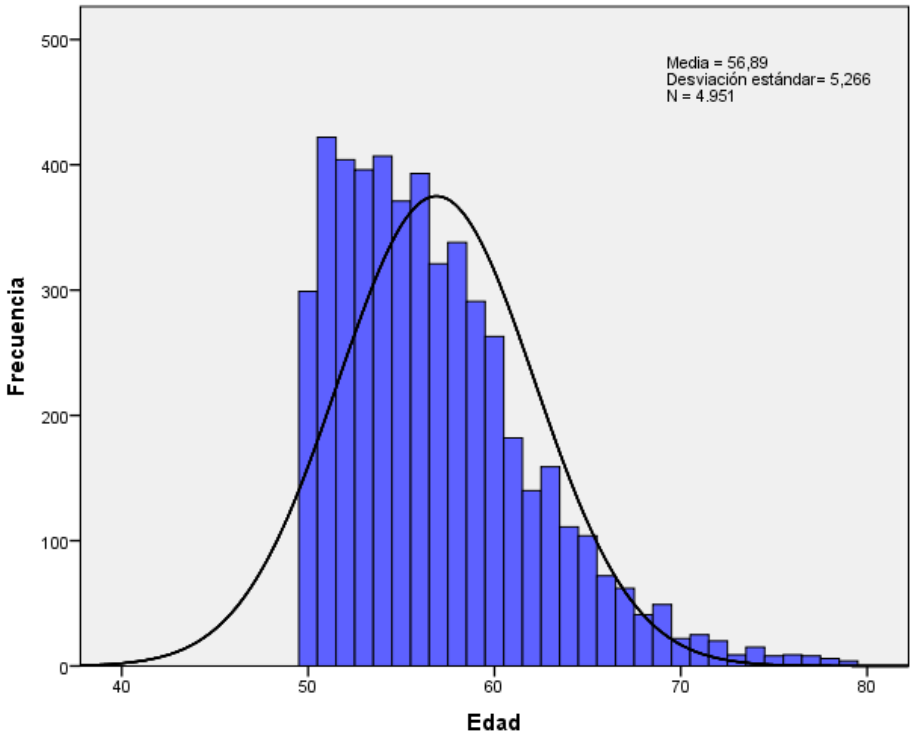


Figura 17: *Edad.*

En cuanto a nivel formativo de los sujetos a estudio, la mayoría de ellos o habían completado únicamente los estudios obligatorios o no los habían finalizado (52,05 %). Por el contrario, un 35,19 % tenían estudios universitarios superiores o de doctorado (Tabla 11).

Variable	Punto de corte	n	%
Estudios	No completó estudios básicos	1.528	30,86
	Estudios básicos	1.049	21,19
	Inició estudios universitarios	243	4,91
	Formación profesional	106	2,14
	Título universitario medio	283	5,72
	Título universitario superior	543	10,97
	Estudios avanzados, doctor, master	1.199	24,21

Tabla 11: *Nivel de estudios de la población incorporada al diagnóstico precoz.*

Las razones que motivaron la entrada voluntaria en el estudio fueron fundamentalmente la prevención del CP (4.136) seguidas de la necesidad de obtener una información para mejorar su estado de salud (1.071), recomendaciones de familiares, conocidos o médicos, una historia previa de aumento de riesgo de CP y, por último, una motivación para dejar de fumar (Tabla 12).

Variable	Punto de corte	n
Motivación	Curiosidad	51
	Realizarse un TCBD es interesante	12
	Altruismo en investigación médica	17
	Seguridad del TCBD frente a RX	2
	Libre	4
	Recomendación médica	582
	Recomendación	893
	Empeoramiento de su clínica respiratoria	3
	Historia de riesgo de cáncer	571
	Síntomas relacionados con tabaco	106
	Consumo de tabaco	70
	Exposición ambiental al tabaco	2
	Motivación para dejar de fumar	359
	Prevención	4.136
	Información de su estado de salud	1.071
	Seguridad de no tener CP	345
	Invitación al programa	265

Tabla 12: *Motivación para incorporación en el diagnóstico precoz.*

El consumo de tabaco oscilo entre 10 y 200 paquetes – año, con una media de 34,54 ± 21,71, siendo el consumo medio de 37,45 ± 23,41 para los hombres y 29,06 ± 16,73 en las mujeres.

En el momento de realizar el estudio basal, 2.238 (45,80 %) personas eran exfumadoras y 2.713 (54,80 %) eran fumadoras activas. El mayor porcentaje de fumadores y exfumadores eran hombres, 60,70 % y 71,00 % respectivamente.

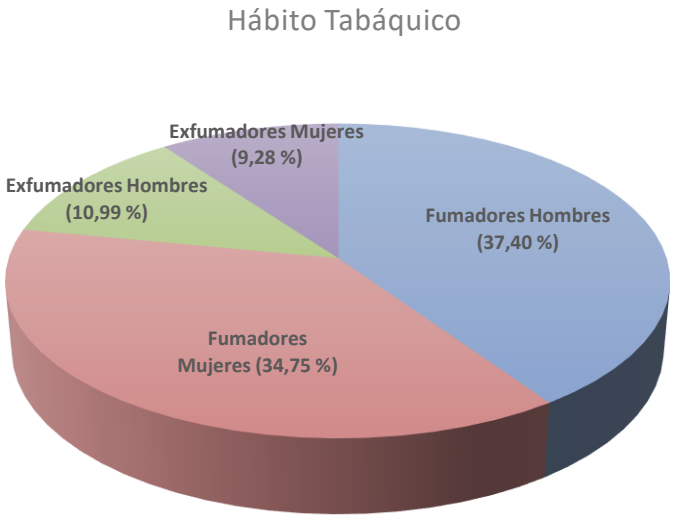
La duración media del hábito tabáquico en los sujetos fumadores en el momento del estudio basal fue de 36,36 ± 6,86 años. En los hombres de 37,40 ± 7,06 y en las mujeres de 34,75 ± 6,19 años.

El tiempo medio de abandono del hábito tabáquico entre los exfumadores fue de 10,50 ± 8,37 años, siendo de 10,99 ± 8,42 en los hombres y de 9,28 ± 8,11 años en las mujeres.

Los antecedentes familiares de CP estaban presentes en 933 personas (18,84 %), ausentes en 3.913 (79,04 %) y no tenían conocimiento de los mismo 105 (2,12 %).

En 417 personas (8,42 %) se refería antecedentes de contacto con asbesto a lo largo de su vida

Presentaban antecedentes de enfermedades respiratorias conocidos un 12.26 %, de los cuales 159 eran asmáticos (3,21 %), 195 referían haber sufrido algún proceso neumónico (3,94 %) y 253 eran conocedores de un proceso enfisematosos (5,11 %) (Tabla 13- Figura 18).



Variable	Punto de corte	n	%	$\bar{x}$	δ
Paq - Año	Total			34,53	21,71
	Hombres			37,45	23,41
	Mujeres			29,06	16,73
Hábito tabáquico	Fumadores	2.713	54,80	36,86	6,86
	Hombres	1.647	60,70	37,40	7,06
	Mujeres	1.066	39,30	34,75	6,19
(Años fumador / exfumador)	Exfumadores	2.238	45,80	10,50	8,37
	Hombres	1.590	71,00	10,99	8,42
	Mujeres	648	29,00	9,28	8,11
Antecedentes familiares CP	Si	933	18,84		
	No	3.913	79,04		
	No sabe	105	2,12		
Contacto con asbesto	Si	417	8,42		
	No	4.543	91,58		
Antecedentes respiratorios	Asma	159	3,21		
	Neumonía	195	3,94		
	Enfisema	253	5,11		

Tabla 13: *Hábito tabáquico y Antecedentes respiratorios y familiares de CP.*

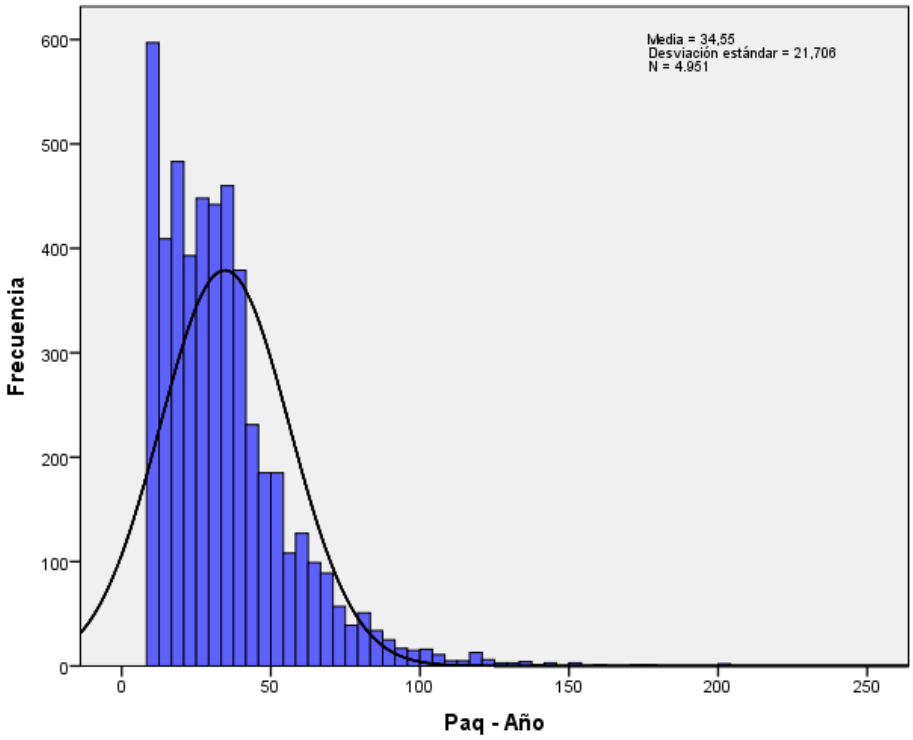


Figura 18: *Hábito tabáquico. Consumo paquetes – año.*

4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS

En la Tabla 14 siguiente quedan reflejados los resultados del análisis comparativo de las distintas variables demográficas de la población que constituye el estudio, mostrando los niveles de significación cuando, mediante el test de la t de Student, ANOVA, de Chi^2 o de correlación de Pearson, se relacionaron entre sí los distintos factores seleccionados.

Al analizar las características demográficas de la población de estudio, se observa que, a pesar de la limitación de la edad mínima del estudio en 50 años, la edad media en los hombres ($\bar{x}$ = 57,49 ± 5,44) fue significativamente mayor que en las mujeres ($\bar{x}$ = 55,73 ± 4,76) ($p < 0,001$) (Tabla 15).

	Sexo	Edad	Nivel estudios	Motivación	Paq-Año	Fumador / Exfumador	Anteced. CP	Asbesto	Anteced. Respiratorios
Sexo	-	< 0,001	< 0,001	NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	NS
Edad		-	NS	NS	< 0,001	< 0,001	0,002	NS	< 0,001
Nivel estudios			-	NS	< 0,001	NS	0,023	< 0,001	NS
Motivación				-	NS	NS	NS	NS	NS
Paq-Año					-	0,006	NS	0,003	< 0,001
Fumador / Exfumador						-	NS	NS	NS
Anteced. CP							-	NS	NS
Asbesto								-	0,006
Anteced. Respiratorios									-

Tabla 14: *Análisis comparativo de variable demográficas.*

Igualmente se apreció significación estadística en cuanto al sexo cuando lo comparamos con el nivel de estudios ($p < 0,001$), siendo el nivel estudios más alto en la mujer que el hombre (Tabla 16).

La media de consumo de tabaco acumulado (paq-año) fue significativamente mayor en los hombres que en las mujeres ($p > 0,001$) (Tabla 17).

El hábito de exfumador en el momento del inicio del estudio fue significativamente superior en el varón ($p < 0,001$) (Tabla 18).

La referencia a antecedentes familiares de CP fue significativamente más frecuente en las mujeres que los hombres ($p > 0,001$). Por el contrario, los

antecedentes de contacto con el asbesto fueron significativamente mayor en los varones (p < 0,001) (Tablas 19, 20).

No existió significación entre el sexo y la motivación para entrar en el estudio ni en los antecedentes de patología respiratoria.

Sexo y Edad (t de Student)		**Edad**		
		N	×	δ
Sexo	Mujer	1714	55,73	4,77
	Hombre	3237	57,49	5,44

Tabla 15: *Estudio comparativo Sexo – Edad.*

Sexo y Nivel de Estudios (Test de χ^2)			**Nivel de Estudios**						
			Doctor	Univer. 4 años	Univer. 2 años	Inicio Univer.	Formación Profesional	Secundaria	No secundaria
Sexo	Mujer	Recuento	412	241	117	74	29	365	476
		Esperado	415,1	188	98	84,1	36,7	363,2	529
	Hombre	Recuento	787	302	166	169	77	684	1052
		Esperado	783,9	355	185	158,9	69,3	685,8	999

Tabla 16: *Estudio comparativo Sexo – Nivel de Estudios.*

Sexo y Paq-Año (t de Student)		**Paq-Año**		
		N	$\bar{x}$	δ
Sexo	Mujer	1714	29,06	16,73
	Hombre	3237	37,45	23,41

Tabla 17: *Estudio comparativo Sexo – Paq-Año.*

Sexo y Hábito tabáquico(Test de χ^2)			Hábito tabáquico	
			Fumador	Exfumador
Sexo	Mujer	Recuento	1066	648
		Esperado	939,6	774,4
	Hombre	Recuento	1648	1589
		Esperado	1774,4	1462,6

Tabla 18: *Estudio comparativo Sexo – Hábito tabáquico.*

Sexo y Antecedentes CP (Test de χ^2)			Antecedente CP		
			Si	No	NS/NC
Sexo	Mujer	Recuento	366	1032	46
		Esperado	323	1354,7	36,4
	Hombre	Recuento	567	2611	59
		Esperado	610	2558,3	68,6

Tabla 19: *Estudio comparativo Sexo – Antecedentes de CP.*

Sexo y Asbesto (Test de χ^2)			Asbesto	
			Si	No
Sexo	Mujer	Recuento	24	1690
		Esperado	144,4	1569,6
	Hombre	Recuento	393	2844
		Esperado	272,6	2964,4

Tabla 20: *Estudio comparativo Sexo – Asbesto.*

La edad en el estudio basal mostró significación estadística, aparte del sexo, ya comentado en el apartado anterior, con el consumo de tabaco acumulado ($p < 0,001$), existiendo una correlación entre la edad y el número de paq-año ($p < 0,001$), aunque con una asociación débil, ya que su coeficiente de correlación es de 0,165; con el hábito tabáquico ($p < 0,001$), con una media de edad mayor en exfumadores que en fumadores; con los antecedentes familiares de CP ($p = 0,002$), donde la edad era más avanzada cuando no se referían dichos antecedentes; y con los antecedentes de enfermedad respiratoria ($p < 0,001$), siendo mayor la edad media cuando éstos están presentes (Tablas 21 – 24).

Edad y Paq-año (coeficiente de correlación de Pearson)

		Edad	Paq-año
Edad	Correlación de Pearson	1	0,165
	Sig. (bilateral)		0,000
Paq-año	Correlación de Pearson	0,165	1
	Sig. (bilateral)	0,000	

Tabla 21: *Estudio comparativo Edad – Paq-Año.*

Edad y Hábito tabáquico (t de Student)		**Edad**		
		N	$\bar{x}$	δ
Hábito tabáquico	Fumador	2714	56,33	5,02
	Exfumador	2237	57,54	5,51

Tabla 22: *Estudio comparativo Edad –Hábito tabáquico.*

Edad y Antecedentes de CP (t de Student)		**Edad**		
		N	$\bar{x}$	δ
Antecedentes de CP	Si	933	56,42	5,11
	No	3913	57,01	5,34

Tabla 23: *Estudio comparativo Edad – Antecedentes de CP.*

Edad y Antecedentes resp. (t de Student)		**Edad**		
		N	$\bar{x}$	δ
Antecedentes respiratorios	Si	539	58,19	6,21
	No	4412	56,72	5,14

Tabla 24: *Estudio comparativo Edad – Antecedentes respiratorios.*

El nivel de estudios de los sujetos sometidos a estudio se relacionó significativamente con el sexo, ya definido previamente; el consumo de tabaco

acumulado (p < 0,001), siendo mayor la media en los niveles de estudios inferior; con los antecedentes familiares de CP (p = 0,023), donde los sujetos con mayor formación académica referían más frecuentemente antecedentes de CP en la familia; y con el contacto con el asbesto (p < 0,001), más relacionado con un menor nivel de estudios (Tablas 25 – 27).

Nivel de estudios y Paq-año (t de Student)		**Paq-año**		
		N	$\bar{x}$	δ
Nivel de estudios	Doctor	1199	32,96	20,51
	Univer. 4 años	543	32,90	20,35
	Univer. 2 años	283	34,28	24,00
	Inicio universidad	243	32,78	20,06
	Forma. Profesional	106	35,97	22,35
	Secundaria	1049	34,18	21,06
	No secundaria	1528	36,85	23,07

Tabla 25: *Estudio comparativo Nivel de estudios – Paq-Año.*

Niveles de estudios y Antecedentes de CP (Test de χ^2)			**Antecedentes de CP**		
			Si	No	NS/NC
Nivel de estudios	Doctor	Recuento	250	927	22
		Esperado	225,9	947,6	25,4
	Univer. 4 años	Recuento	115	417	11
		Esperado	102,3	429,2	11,5
	Univer. 2 años	Recuento	52	226	5
		Esperado	53,3	223,7	6
	Inicio univer.	Recuento	57	179	7
		Esperado	45,8	192,1	5,2
	Forma. Profesional	Recuento	17	89	0
		Esperado	20	83,8	2,2
	Secundaria	Recuento	200	821	28
		Esperado	197,7	829,1	22,2
	No secundaria	Recuento	242	1254	32
		Esperado	287,9	1207,6	32,4

Tabla 26: *Estudio comparativo Nivel de estudios – Antecedentes de CP.*

Niveles de estudios y Asbesto (Test de χ^2)			Asbesto	
			Si	No
Nivel de estudios	Doctor	Recuento	25	1174
		Esperado	101	1098
	Univer. 4 años	Recuento	26	517
		Esperado	45,7	497,3
	Univer. 2 años	Recuento	22	261
		Esperado	23,8	259,2
	Inicio universidad	Recuento	22	221
		Esperado	20,5	222,5
	Forma. Profesional	Recuento	16	90
		Esperado	8,9	97,1
	Secundaria	Recuento	81	968
		Esperado	88,4	960,6
	No secundaria	Recuento	225	1303
		Esperado	128,7	1399,3

Tabla 27: *Estudio comparativo Nivel de estudios – Asbesto.*

El consumo de tabaco acumulado fue estadísticamente significativo al compararlo con factores como el sexo, la edad y el nivel de estudios, todos ellos comentados anteriormente. Además, también lo fue con el hábito tabáquico (p = 0,006), el contacto con el asbesto (p = 0,003) y con los antecedentes de enfermedades respiratorias (p < 0,001), siendo mayor el consumo cumulado de tabaco en los fumadores activos, en aquellos que tuvieron relación con el asbesto y los que referían antecedentes de enfermedades respiratorias (Tablas 28 – 30).

Paq-año y Hábito tabáquico (t de Student)		Paq-año		
		N	$\bar{x}$	δ
Hábito tabáquico	Fumador	2714	35,04	21,19
	Exfumador	2237	33,31	23,02

Tabla 28: *Estudio comparativo Paq-Año – Hábito tabáquico.*

Paq-año y Asbesto (t de Student)		**Paq-año**		
		N	$\bar{x}$	δ
Asbesto	Asbesto	417	37,71	24,47
	No asbesto	4534	33,94	21,79

Tabla 29: *Estudio comparativo Paq-Año – Asbesto.*

Paq-año y Antec. Respiratorios (t de Student)		**Paq-año**		
		N	$\bar{x}$	δ
Antecedentes Respiratorios	Si	539	40,11	25,04
	No	4412	21,56	0,32

Tabla 30: *Estudio comparativo Paq-Año – Antecedentes respiratorios.*

Por último, la existencia de contacto con asbesto tuvo una relación significativa, como ya hemos visto, con la edad, el consumo de tabaco acumulado y con los antecedentes de enfermedades respiratorias, siendo más frecuentes dichos antecedentes cuando el sujeto tuvo contacto con el asbesto a lo largo de su vida (p = 0,006) (Tabla 31).

Asbesto y Antecedentes respiratorios (Test de χ^2)			**Anteced. Resp.**	
			Si	No
Asbesto	Si	Recuento	62	355
		Esperado	45,5	371,6
	No	Recuento	477	4057
		Esperado	493,6	4040,4

Tabla 31: *Estudio comparativo Asbesto – Antecedentes respiratorios.*

4.4. RESULTADOS RADIOLÓGICOS

4.4.1. Resultados de estudio basal

En el estudio de TCDB basal, de los 4.951 sujetos reclutados, 4.401 (88,89 %) presentaban un TC negativo, según las características establecidas en el estudio, y 550 (11,11 %) mostraban uno o más nódulos que se determinaron como positivos.

El total de nódulos detectados fue de 3.891, de los cuales se clasificaron como no calcificados 3.536, cumpliendo 692 los criterios de positividad del estudio. El número medio de nódulos total por sujeto fue de 0,79 ± 1,09, con un rango comprendido entre 0 y 9 nódulos, y de 0,71 ± 1,03 cuando se consideraron sólo los nódulos no calcificados. En los individuos que presentaban al menos un nódulo positivo, el número medio de nódulos total presente fue de 2,10 ± 1,24 y de 1,98 ± 1,18 no calcificados, siendo el rango en ambos casos entre 1 y 9. En las Tablas 32 y 33 se refleja la distribución por número de nódulos totales y los no calcificados por persona, y la media de nódulos por individuo.

Nº Nódulos/TC	*n*	*%*	*Nódulos total*	*n*	*%*	*Nódulos no calcificados*
0	2.649	53,50	0	2.791	56,37	0
1	1.318	26,62	1.318	1.291	26,08	1.291
2	584	11,80	1.168	528	10,66	1.056
3	257	5,19	771	223	4,50	669
4	103	2,08	412	89	1,80	356
5	28	0,57	140	17	0,34	85
6	8	0,16	48	9	0,18	54
7	1	0,02	7	1	0,03	7
9	3	0,06	27	2	0,04	18
Total	4.951	100,00	3.891	4.951	100,00	3.536

Tabla 32: *Nódulos pulmonares. Estudio TCBD basal.*

Variable	*Punto de corte*	*Total*		*No Calcificados*	
		$\bar{x}$	δ	$\bar{x}$	δ
Nódulos / Individuo	General	0,79	1,09	0,71	1,03
	Estudio positivo	2,10	1,24	1,98	1,18

Tabla 33: *Nódulos pulmonares / Individuo.*

Los nódulos detectados se localizan preferentemente a nivel de los lóbulos superiores pulmonares, tanto considerando todos los detectados como los no calcificados y los positivos para el estudio (Tabla 34).

	Nódulos Total		*Nódulos No Calcificados*		*Nódulos Positivos*	
Localización	**Nódulos**	**%**	**Nódulos**	**%**	**Nódulos**	**%**
Endobronquial	47	1,21	47	1,33	5	0,72
LSD	1.258	32,33	1.164	32,92	176	25,43
LM	445	11,44	398	11,26	83	11,99
LID	647	16,63	571	16,15	156	22,54
LSI	876	22,51	800	22,62	142	20,52
LII	618	15,88	556	15,72	130	18,79
Total	3.891	100,00	3.536	100,00	692	100,00

Tabla 34: *Localización nódulos TCBD basal.*

Los tamaños de los nódulos oscilaron entre 1 y 59 mm, con una media de 4,34 ± 3,30 mm (Figura 19).

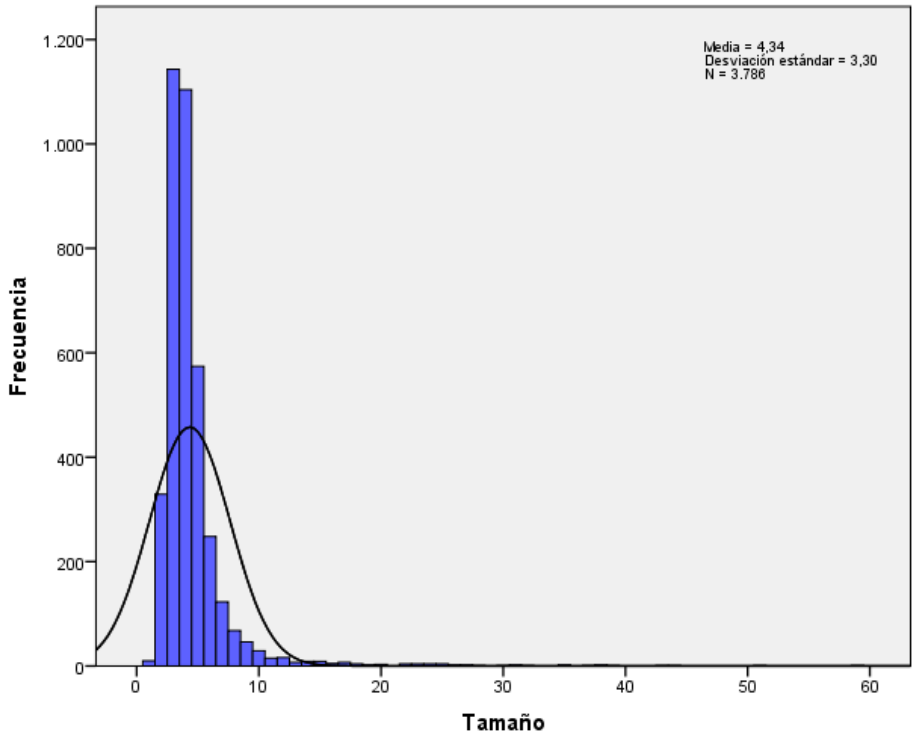


Figura 19: *Tamaño nódulos TCBD basal.*

El tamaño medio de los 692 nódulos considerados positivos fue de 8,23 ± 5,97 mm [5 – 59]] y se distribuyeron (Figura 20):

- N° nódulos ≥ 5 mm y de consistencia sólida o parcialmente sólida: 641
- N° nódulos ≥ 8 mm y consistencia no sólida: 51

El primer grupo presentó un tamaño medio de 7,93 ± 5,90 [5 – 59] mm y el segundo de 11,94 ± 5,58 [8 – 31] mm.

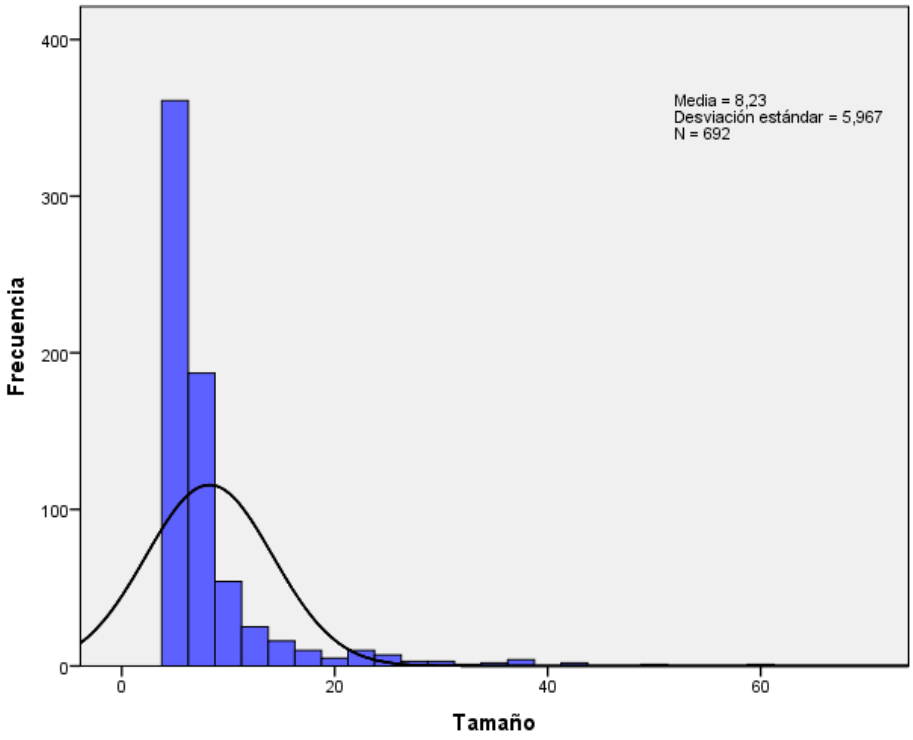


Figura 20: *Tamaño nódulos positivos TCBD basal.*

Tras seleccionar aquellos nódulos que se consideraron positivos para el estudio, se determinó, según el protocolo, las decisiones de su seguimiento para determinar su carácter o no maligno.

Dentro de estas decisiones iniciales, en la mayoría de casos (80,20 %) se indicó un nuevo estudio de TCBD para controlar la evolución de las lesiones. De estos estudios, en 496 se realizaron a los tres meses (89,36 %) y en 58 (10,45 %) al mes del estudio basal, a 43 de estos últimos se administró previamente un tratamiento antibiótico. En 23 (3,32 %) se optó por el estudio histológico mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG). En 21 (3,03 %) se indicó un estudio con una PET-TC y en 5 (0,72 %) se una exploración fibrobroncoscopia. En la Tabla 35 se exponen las decisiones tomadas en función de las características de los nódulos.

Decisión	Nº nódulos			%
TC f/u	555			80,20
		TCBD1M	58	10,45
		TCBD3M	496	89,36
		TCBD6M	1	0,19
TC c/c	7			1,01
TCBD anual	80			11,56
PET-TC	21			3,03
PAAF	23			3,32
FIBROBRONCOSCOPIA	5			0,72
VATS	1			0,14
RESECCIÓN	0			0,00

Tabla 35: *Estudios diagnósticos en nódulos positivos en TCBD basal.*

Considerando las decisiones por individuos (550), las actuaciones realizadas de seguimiento y diagnóstico se exponen en la Figura 21.

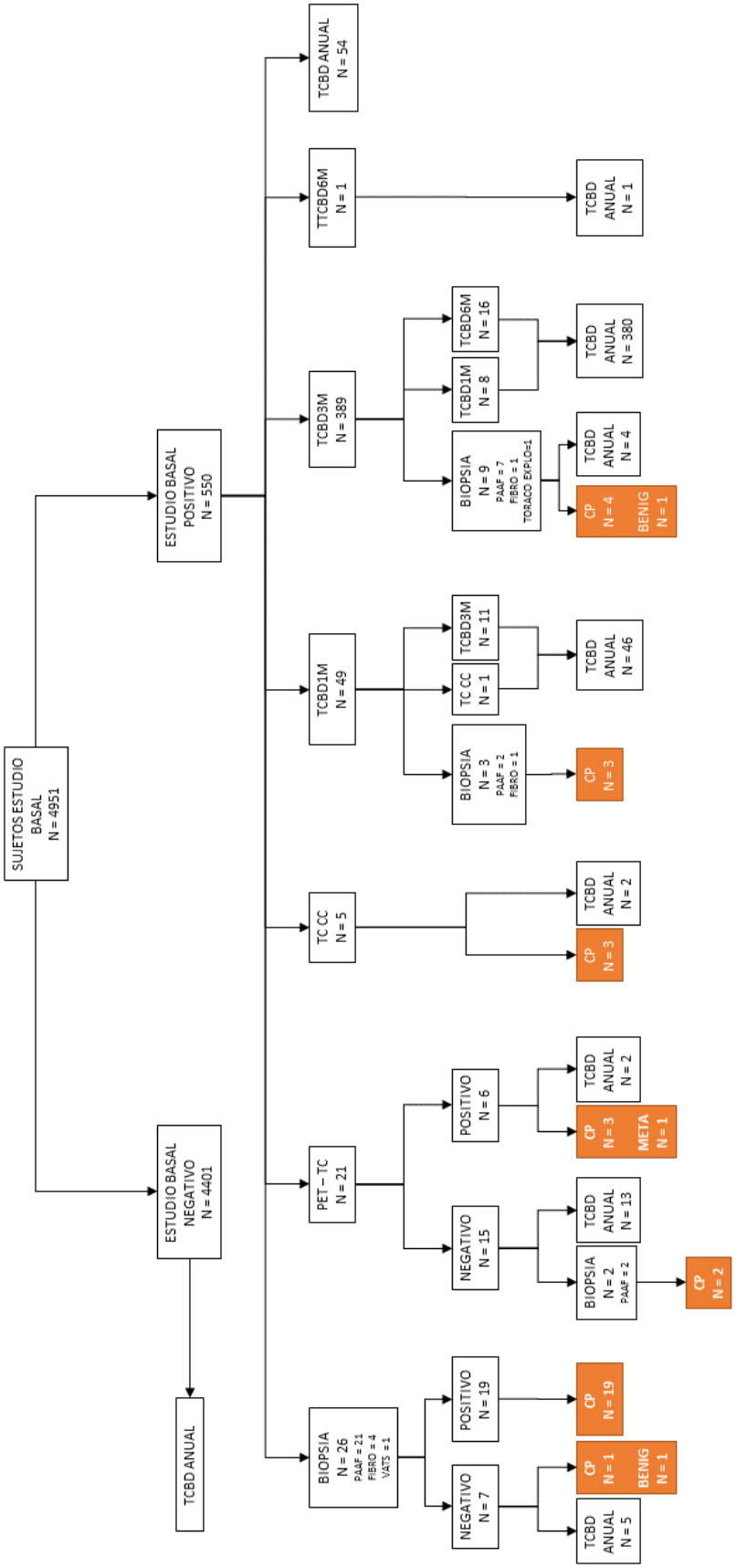


Figura 21: *Decisiones por individuos en el estudio de TCBD basal.*

4.4.2. Resultados de estudio anual

En el estudio TCBD anual, excluidos los 36 sujetos a los que se detectó una tumoración pulmonar sometida a diagnóstico-tratamiento, fueron analizadas 4.915 personas. De ellas, 4.691 (95,44 %) presentaban un TC negativo, según las características establecidas en el estudio, y 224 (4,56 %) mostraban uno o más nódulos que se determinaron como positivos.

El total de nódulos detectados en el control anual fue de 4.018, de los cuales se clasificaron como no calcificados 3.640, cumpliendo 288 los criterios de positividad del estudio. El número medio de nódulos total por sujeto fue de 0,82 ± 1,09, con un rango comprendido entre 0 y 9 nódulos, y de 0,74 ± 1,03 cuando se consideraron sólo los nódulos no calcificados. En los individuos que presentaban al menos un nódulo positivo, el número medio de nódulos total presente fue de 2,18 ± 1,30 y de 2,09 ± 1,28 no calcificados, siendo el rango en ambos casos entre 1 y 9. En las Tablas 36 y 37 se refleja la distribución por número de nódulos totales y los no calcificados por persona, y la media de nódulos por individuo.

Nº Nódulos/TC	*n*	*%*	*Nódulos total*	*n*	*%*	*Nódulos no calcificados*
0	2.527	51,41	0	2.678	54,49	0
1	1.359	27,65	1.359	1.343	27,32	1.343
2	636	12,94	1.272	555	11,29	1.110
3	247	5,03	741	221	4,50	663
4	104	2,12	416	82	1,67	328
5	32	0,65	160	27	0,55	135
6	5	0,10	30	5	0,10	30
7	2	0,04	14	2	0,04	14
8	1	0,02	8	1	0,02	8
9	2	0,04	18	1	0,02	9
Total	4.915	100,00	4.018	4.915	100,00	3.640

Tabla 36: *Nódulos pulmonares. Estudio TCBD anual.*

Variable	*Punto de corte*	*Total*		*No Calcificados*	
		$\bar{x}$	δ	$\bar{x}$	δ
Nódulos / Individuo	General	0,82	1,09	0,74	1,03
	Estudio positivo	2,18	1,30	2,09	1,28

Tabla 37: *Nódulos pulmonares / Individuo.*

Los nódulos detectados se localizan preferentemente a nivel de los lóbulos superiores pulmonares, tanto considerando todos los detectados como los no calcificados y los positivos para el estudio (Tabla 38).

	Nódulos Total		*Nódulos No Calcificados*		*Nódulos Positivos*	
Localización	**Nódulos**	**%**	**Nódulos**	**%**	**Nódulos**	**%**
Endobronquial	37	0,92	33	0,91	16	5,56
LSD	1.269	31,58	1.178	32,36	93	32,29
LM	449	11,17	406	11,15	20	6,94
LID	689	17,15	609	16,73	54	18,75
LSI	895	22,27	801	22,01	72	25,00
LII	679	16,90	613	16,84	33	11,46
Total	4.018	100,00	3.640	100,00	288	100,00

Tabla 38: *Localización nódulos TCBD anual.*

Los tamaños de los nódulos oscilaron entre 1 y 33,50 mm, con una media de 4,12 ± 2,35 mm (Figura 22).

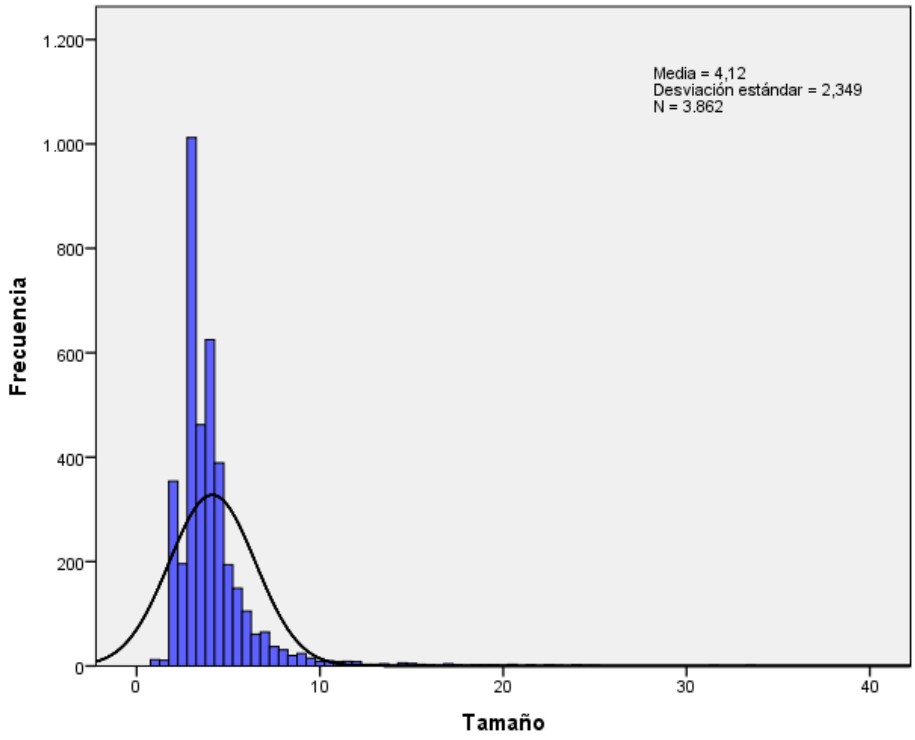


Figura 22: *Tamaño nódulos TCBD anual.*

El tamaño medio de los 288 nódulos considerados positivos fue de 5,96 ± 4,10 mm [3 – 33,5] y se distribuyeron (Figura 23):

- N° nódulos ≥ 3 mm de nueva aparición: 275
- N° nódulos con aumento de tamaño significativo según bases del estudio: 10
- N° de nódulos con aumento de tamaño significativo según bases del estudio y descubiertos de forma retrospectiva: 3

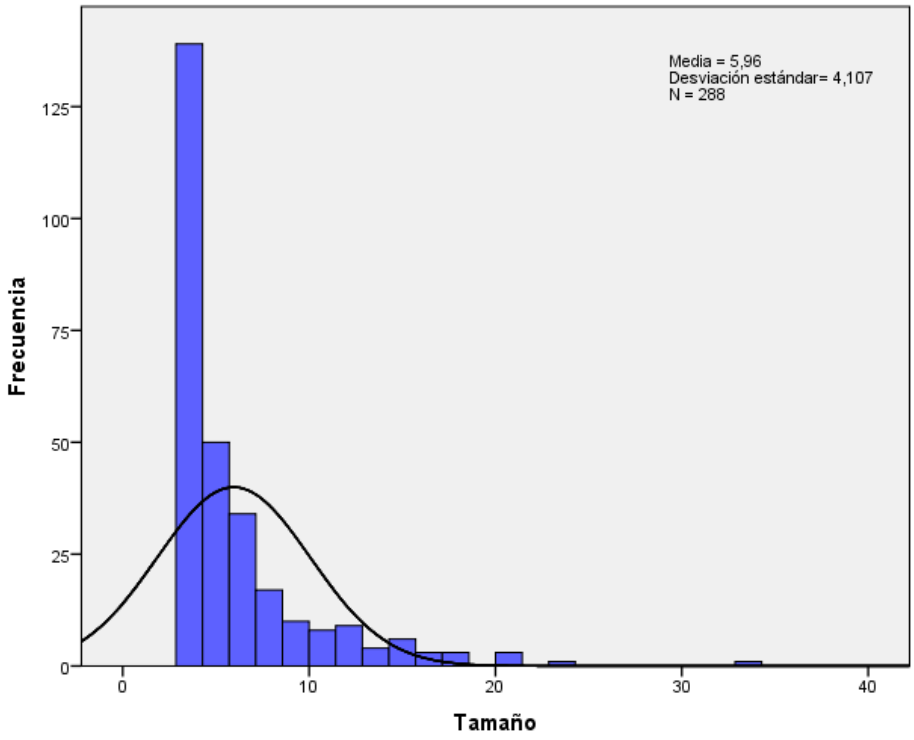


Figura 23: *Tamaño nódulos positivos TCBD anual.*

Al igual que en el estudio basal, en este estudio anual se tomaron las decisiones de seguimiento de los nódulos considerados positivo según el protocolo establecido.

En la mayoría de casos se consideró, como actitud inicial, repetir el estudio de TCBD (79,86 %). De ellos, en 106 casos se indicó la repetición en un mes (46,08 %), siendo asociado un tratamiento antibiótico en 59, en 110 (47,83 %) se realizó a los 6 meses y sólo en 14 (6,09 %) a los 3 meses. En 44 casos se determinó su seguimiento con TCBD anual, no realizándose ningún TC con contraste. En tres casos se indicó un PET-TC, en seis una PAAF transtorácica, en dos una fibrobroncoscopia y en uno la resección quirúrgica diagnóstica (Tabla 39).

Decisión	Nº nódulos			%
TCBD f/u	230			79,86
		TCBD 1M	106	46,08
		TCBD 3M	14	6,09
		TCBD 6M	110	47,83
TC c/c	0			0,00
TCBD ANUAL	44			15,28
PET-TC	3			1,04
PAAF	6			2,08
FIBROBRONCOSCOPIA	3			1,04
VATS	0			0,00
RESECCIÓN	2			0,69

Tabla 39: *Estudios diagnósticos en nódulos positivos en TCBD anual.*

Considerando las decisiones por individuos (224), las actuaciones realizadas de seguimiento y diagnóstico se exponen en la Figura 24.

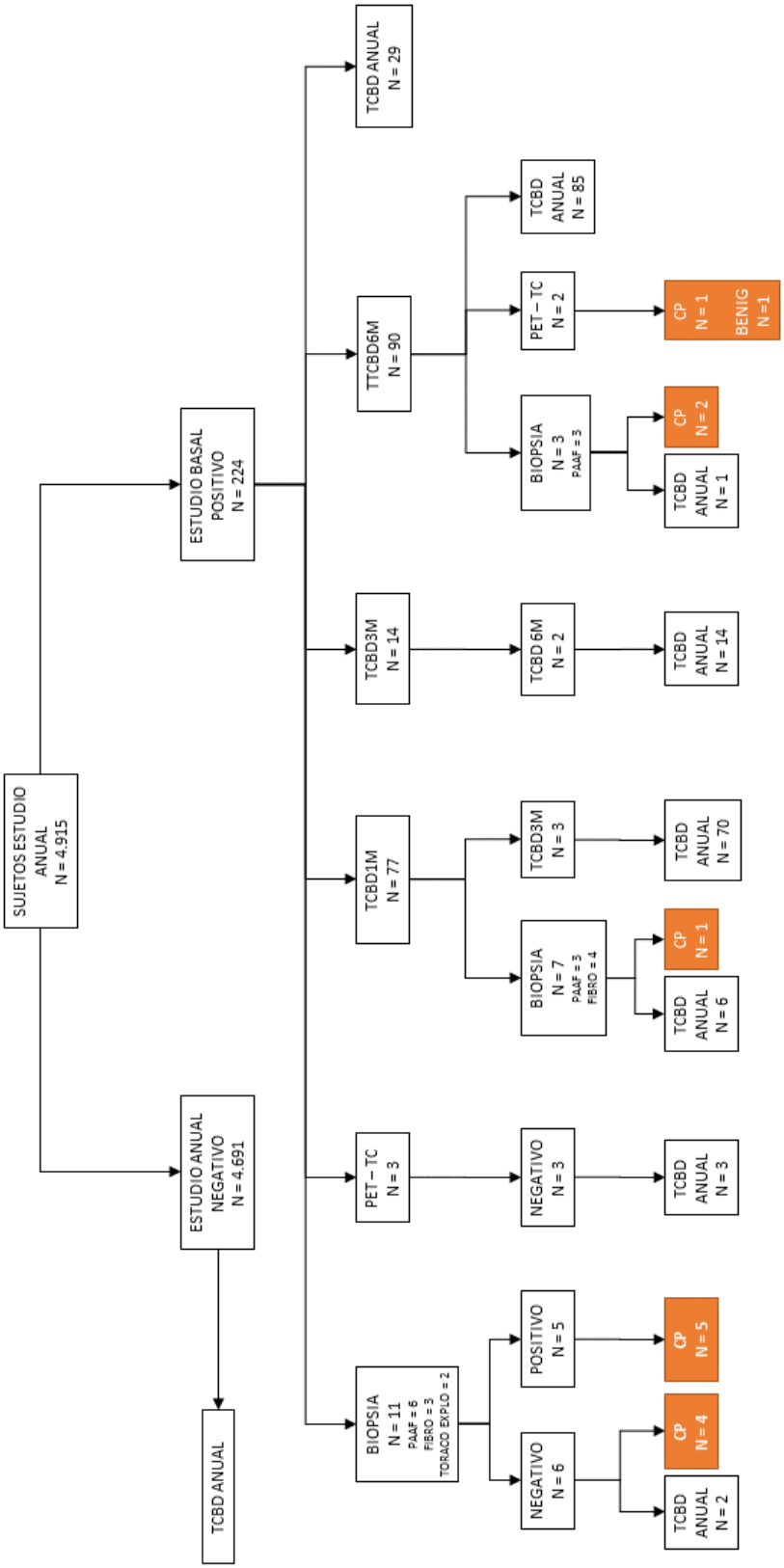


Figura 24: *Decisiones por individuos en el estudio de TCBD anual.*

4.4.3. Técnicas diagnósticas no radiológicas

Dentro de los árboles de decisión expuestos en los apartados anteriores, se determinaron la realización de técnicas diagnósticas no radiológicas cruentas. El número de biopsias realizadas fueron 40 en el estudio basal (32 PAAF, 6 fibrobroncoscopias, 1 VATS y 1 toracotomía exploradora) y 21 en el estudio anual (12 PAAF, 7 fibrobroncoscopias y 2 toracotomías exploradoras). En el total de las 44 PAAF realizadas se presentaron 6 neumotórax, de los cuales solo 2 requirieron la colocación de un drenaje torácico, el resto se resolvió de forma espontánea.

En el estudio basal, 40 nódulos (5,8 %) de los 692 nódulos clasificados como positivos, precisaron de procedimientos invasivos diagnósticos, considerándose como biopsias negativas 10 de ellas (1,4 % de total de nódulos positivos). En el estudio anual fueron el 7,6 % (21 / 275 nódulos positivos), siendo negativas 13 (4,7 %).

Las complicaciones acaecidas tras la realización de estas técnicas diagnóstica cruentas fueron muy escasas y se muestran en la Tabla 40:

ESTUDIO	Técnica	n	Complicaciones				
			No	Neumotórax	Hemorragia	Broncoespasmo	Otras
Basal	PAAF	32	29	3	-	-	-
	Fibrobroncoscopia	6	6	-	-	-	-
	VATS	1	1	-	-	-	-
	Toracotomía	1	1	-	-	-	-
Anual	PAAF	12	9	3	-	-	-
	Fibrobroncoscopia	7	7	-	-	-	-
	VATS	0	0	-	-	-	-
	Toracotomía	2	2	-	-	-	-
TOTAL		61	55	6	-	-	-

Tabla 40: *Complicaciones de los procedimientos diagnósticos cruentos.*

4.5. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y EVALUACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En el estudio basal se diagnosticaron 38 tumores pulmonares, de ellos 36 CP, y en el estudio anual, 14 tumores, de los cuales 13 eran CP. De éstos, 5 se diagnosticaron a partir de nódulos de nueva aparición. Así, la tasa de prevalencia se estimó en 0,89 % y la de incidencia en 0,1 %.

Con los datos del estudio basal, considerando que se estudiaron 4.951 individuos, de los que 4.401 presentaban un TC negativo y se detectaron nódulos radiológicamente positivos en 550 pacientes. Se diagnosticaron 36 sujetos con CP, por tanto, el número de FP se estimó en 514. Los casos de FN (individuos con nódulos prevalentes que resultaron CP en el control anual en un estadio > 1) fueron 3, por lo que los VN fueron 4.398. Se calculó una S del programa para detectar CP del 92,31 % (IC95%: 78,03 – 97,99) y una E del 89,54 % (IC95%: 88,64 – 90,37). Los VPP y VPN fueron del 6,55 % (IC95%: 4,69 – 9,03) y 99,93 % (IC95%: 99,78 – 99,98), respectivamente. La PD total se calculó en 89,56 % (IC95%: 88,66 – 90,39). La RVP y la RVN fueron 8,82 (IC95%: 7,81 – 9,97) y 0,09 (IC95%: 0,03 – 0,25)

Evaluando los valores predictivos cuando consideramos los nódulos, se encontraron 3.536 nódulos no calcificados, de los cuales 692 (19,57 %) fueron positivos con criterios radiológicos, y de éstos 656 (94,8 %) fueron considerados FP, tras excluir los 36 que fueron diagnosticados de CP (VP). Respecto el total de nódulos no calcificados, la tasa de nódulos falsos positivos es de 18,55 %. Los VN se estiman en 2.841, y son el resultado de restar los nódulos positivos al total de nódulos no calcificados y los 3 nódulos que se consideraron FN. Con estos datos, calculamos que la S y la E de la TCBD para detectar nódulos realmente positivos, es de 92,31 % (IC95%: 78,03 – 97,99) y 81,24 % (IC95%: 79,90 – 82,51) respectivamente. Los VPP y el VPN de esta técnica, fueron del 5,20 % (IC95%: 3,72 – 7,20%) y 99,89 % (IC95%: 99,66 – 99,97) respectivamente. La PD fue de 81,36 % (IC95%: 80,03 – 82,63). La RVP y la RVN fueron 4,92 (IC95%: 4,39 – 5,53) y 0,09 (IC95%: 0,03 – 0,28) (Tabla 41).

TCBD basal

	Individuos		Nódulos	
VP	36		36	
VN	4.398		2.841	
FP	514		656	
FN	3		3	
S (% - IC95%)	92,31	78,03 – 97,99	92,31	78,03 – 97,99
E (% - IC95%)	89,54	88,64 – 90,37	81,24	79,90 – 82,51
VPP (% - IC95%)	6,55	4,69 – 9,03	5,20	3,72 – 7,20
VPN (% - IC95%)	99,93	99,78 – 99,98	99,89	99,66 – 99,97
PD (% - IC95%)	89,56	88,66 – 90,39	81,36	80,03 – 82,63
RVP (n - IC95%)	8,82	7,81 – 9,97	4,92	4,39 – 5,53
RVN (n - IC95%)	0,09	0,03 – 0,25	0,09	0,03 – 0,28

Tabla 41: *Evaluación de pruebas diagnóstica en el estudio TCBD basal.*

En el control anual se estudiaron 4.915 individuos, siendo el TCBD negativo en 4.691 de ellos y 224 presentaban nódulos positivos según los criterios radiológicos establecidos en el estudio. Se diagnosticaron 13 CP, por lo que el número de FP fue de 211 casos (excluimos los diagnósticos de CP de los nódulos que se habían dado como positivos). De los 13 CP diagnosticados, 10 se consideraron VP y 3 FN por presentar nódulos prevalentes en el segundo control, en un estadio > 1. Por tanto, 4.691 individuos se consideraron VN. La S del protocolo en el control anual fue del 76,92 % (IC95%: 45,89 – 93,84), la E fue del 95,70 % (IC95%: 95,08 – 96,24) y el VPP y VPN, del 4,52 % (IC95%: 2,32 – 8,41) y 99,94% (IC95%: 99,80 – 99,98) respectivamente. La PD en este caso, fue del 95,65 % (IC95%: 95,03 – 96,19). La RVP y la RVN 17,87 (IC95%: 12,90 – 24,75) y 0,24 (IC95%: 0,09 – 0,65) respectivamente.

En este estudio anual, se detectaron 3.640 nódulos no calcificados, de los que 288 (7,91 %) fueron radiológicamente positivos. Considerando, como se ha expuesto anteriormente, que se diagnosticaron 13 CP, 10 de ellos como VP y 3 como FN, dadas las características de los tumores, se clasificaron como FP 278 nódulos (96,52 %). Estimamos una tasa de FP en el estudio anual del 7,64 %, considerando los FP respecto el total de nódulos no calcificados. Los nódulos considerados VN fueron 3.349. Con

estos datos, la S y E de la TCBD en el control anual fue del 76,92 % (IC95%: 45,98 – 93,84) y 92,34 % (IC95%: 91,41 – 93,17) respectivamente. El VPP y el VPN, 3,47 (IC95%: 1,77 – 6,49) y 99,91 % (IC95%: 99,72 – 99,98%) respectivamente. La PD, 92,28 % (IC95%: 91,35 – 93,12). La RVP y la RVN fueron 10,04 (IC95%: 7,30 – 13,80) y 0,25 (IC95%: 0,09 – 0,67). Evidentemente, estos últimos datos cuentan con el sesgo de no poder determinar si existieron más FN en la comparación con nuevas rondas de estudios con TCBD (Tabla 42).

TCBD anual

	Individuos		Nódulos	
VP	10		10	
VN	4.691		3.349	
FP	211		278	
FN	3		3	
S (% - IC95%)	76,92	45,89 – 93,84	76,92	45,89 – 93,84
E (% - IC95%)	95,70	95,08 – 96,24	92,34	91,41 – 93,17
VPP (% - IC95%)	4,52	2,32 – 8,41	3,47	1,77 – 6,49
VPN (% - IC95%)	99,94	99,80 – 99,98	99,91	99,72 – 99,98
PD (% - IC95%)	95,65	95,03 – 96,19	92,28	91,35 – 93,12
RVP (n - IC95%)	17,87	12,90 – 24,75	10,04	7,30 – 13,80
RVN (n - IC95%)	0,24	0,09 – 0,65	0,25	0,09 – 0,67

Tabla 42: *Evaluación de pruebas diagnóstica en el estudio TCBD anual.*

4.6. RESULTADOS DE CP DETECTADOS

El conjunto de tumores pulmonares detectados en el estudio fueron un total de 52, siendo 38 los confirmados tras el TCBD basal y 14 en el anual. De los primeros, 36 fueron malignos y dos presentaron características de benignidad, siendo 13 y uno, respectivamente, los hallados en el control anual.

Dentro los diagnósticos de malignidad, sólo uno fue de origen metástasico. Los 48 tumores restantes fueron broncogénicos primarios, dos de tipo microcítico y 46 de tipo no microcítico.

4.6.1. Variables demográficas

Se detectaron 35 tumores en los hombres (67,31 %) y 17 en mujeres (32,69 %), siendo correspondientes a CP 33 (68,75 %) y 15 (31,25 %) respectivamente.

La media de edad de los pacientes a los que se detectó un proceso tumoral fue de 58,65 ± 6,61 años [50 – 77], siendo de 58,88 ± 6,47 años cuando se consideraron únicamente los tumores de origen broncogénico.

Si relacionamos la edad con el sexo, la media de edad fue similar en ambos sexos, siendo en los hombres fue de 59,12 ± 6,88 años y de 58,33 ± 5,65 años en las mujeres.

El tabaquismo acumulado en los pacientes con CP fue de 51,95 ± 32,73 paq-año como media, con un rango entre 10 y 150,5, siendo de 49,63 ± 31,42 y de 58,92 ± 36,96 paq-año en los casos quirúrgicos y no quirúrgicos respectivamente.

De los casos con CP, 32 (66,67 %) eran fumadores en el momento del inicio del estudio y 16 (33,33 %) eran exfumadores.

La mayoría de pacientes diagnosticados de CP (32) no referían antecedentes familiares de CP (66,67 %), siendo 15 (31,25 %) los que sí los tenían. Sólo cinco casos (10,42 %) tuvieron contacto profesional con asbesto. Seis de los casos detectados de CP se referían antecedentes respiratorios (12,50 %) (Tabla 43).

4.6.2. Análisis comparativos de variables demográficas

Existió una relación estadísticamente significativa entre la presencia de un CP en la serie de estudio y la edad (p = 0,004), siendo ésta más avanzada en los casos de CP; el consumo de tabaco acumulado (p < 0,001) y el número de años de hábito tabáquico, con un mayor consumo y durante más años en los casos con CP (p < 0,001). Sin embargo, en la serie no se mostró significativo los años de exfumador (Tablas 44 – 46).

Variable	Punto de corte	n	%	$\bar{x}$	δ
Sexo	Hombres	33	68,75		
	Mujeres	15	31,25		
Edad				58,88	6,47
Paq-año				51,95	32,73
Hábito tabáquico	Fumadores	32	66,67		
	Exfumadores	16	33,33		
Antecedentes CP	Si	15	31,25		
	No	32	66,67		
	NS/NC	1	2,08		
Asbesto	Si	5	10,42		
	No	43	89,58		
Antecedentes resp.	Si	6	12,50		
	No	42	87,50		

Tabla 43: *Variables demográficas en casos de CP.*

Fueron variables sin significación, pero marginales a ésta: el hábito tabáquico en el momento de inicio del estudio (p = 0,097), con una mayor frecuencia de la esperada de CP en sujetos fumadores que en exfumadores; y los antecedentes familiares de CP (p = 0,086), existiendo también una frecuencia mayor de la esperada de CP en los que refirieron antecedentes familiares de CP.

CP y Edad (t de Student)		Edad		
		N	×	δ
CP	Si	48	59,06	6,15
	No	4903	56,86	5,26

Tabla 44: Estudio comparativo CP – Edad.

CP y Edad (t de Student)		Paq - Año		
		N	×	δ
CP	Si	48	52,19	32,40
	No	4903	34,37	21,50

Tabla 45: Estudio comparativo CP – Paq-Año.

CP y Edad (t de Student)		Años Fumador		
		N	×	δ
CP	Si	48	38,97	6,86
	No	4903	33,33	8,60

Tabla 46: Estudio comparativo CP – Años fumador.

4.6.3. Métodos de diagnóstico

La media de procedimiento utilizados para llegar al diagnóstico de CP fue de 1,31 ± 0,55. El método diagnóstico más utilizado fue la PAAF pulmonar, que se realizó en 30 casos (62,50 %), seguido de la toracotomía diagnóstica en 12 (25,00 %).

En los casos que se realizó una toracotomía diagnóstica existieron signos radiológicos sugestivos de malignidad que recomendaron su realización, ya fuera un crecimiento de la lesión entre los controles, el resultado de una PET positivo o ambas circunstancias.

En la siguiente Tabla 47 se exponen los distintos procedimientos por los que llegó al diagnóstico de CP.

Método diagnóstico	*N*	*%*
PAAF o BAG	30	62,50
Fibrobroncoscopia	4	8,33
Mediastinoscopia	1	2,08
Videotoracoscopia	1	2,08
Toracotomía	12	25,00
Total	47	100,00

Tabla 47: *Método diagnóstico para CP detectados.*

4.6.4. Tamaño tumoral:

El tamaño medio de los tumores detectados fue de 22,43 ± 15,00 mm [3 – 60], siendo de 22,90 ± 15,31 mm al considerar sólo los primarios pulmonares (Figura 25).

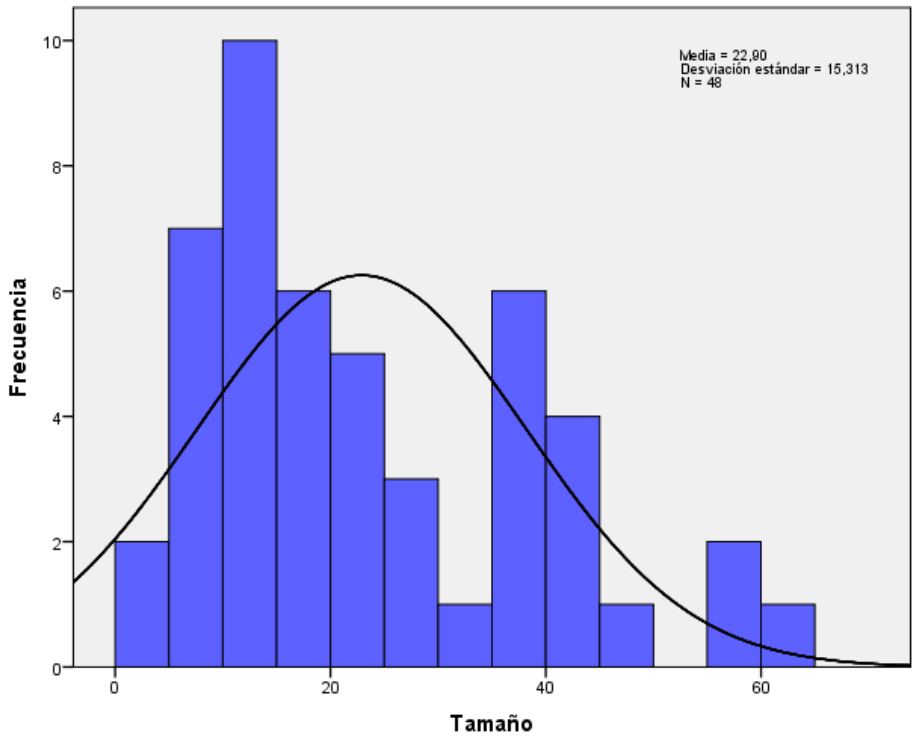


Figura 25: *Tamaño de los tumores detectados.*

4.6.5. Estudio histológico

Excluyendo los tres tumores benignos y uno metastásico, existió una importante predominancia de los adenocarninomas (79,17 %), seguidos de los carcinomas escamosos (6,25 %). En la Tabla 48 y en la Figura 26 se resumen los resultados de las distintas variantes histológicas:

Tipo histológico		*n*	*%*
Tumor Carcinoide		2	4,17
Carcinoma Epidermoide		3	6,25
Adenocarcinoma		38	79,17
	Pobremente diferenciados	3	
	Mixtos	9	
	Predominantemente papilar-acinar	2	
	Predominantemente sólido	6	
	Predominantemente acinar	8	
	Predominantemente sólido-acinar	4	
	Con diferenciación entérica	1	
	Con diferenciación cel. claras	1	
	Adenocarcinoma in situ	4	
Carcinoma Adenoescamoso		2	4,17
Carcinoma Indiferenciado		1	2,08
Carcinoma de celulas pequeñas		2	4,17
Totales		48	100,00

Tabla 48: *Tipos histológicos de CP detectados.*

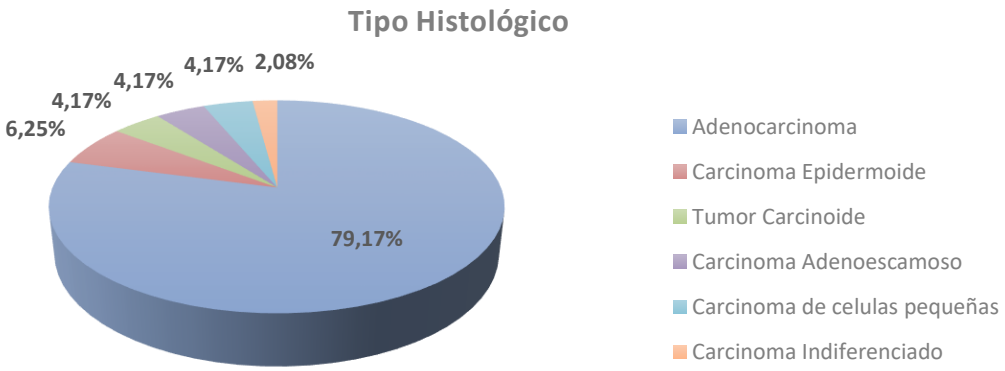


Figura 26: *Distribución de tipos histológicos de los CP detectados.*

4.6.6. Estadificación

Las estadificación de los distintos tumores detectados fue mayoritariamente en estadio iniciales, siendo 25 de ellos clasificados como estadio I (52,09 %). Llama la atención también la detección de 10 casos localmente avanzados en estadio IIIA (20,83 %) (Tabla 49).

Estadio	TNM	N	%
IA		20	41,67
	T1aN0M0	18	
	T1BN0M0	2	
IB	T2aN0M0	5	10,42
IIA		2	4,16
	T2bN0M0	0	
	T1aN1M0	1	
	T1bN1M0	0	
	T2aN1M0	1	
IIB		3	6,25
	T2bN0M0	0	
	T3N0M0	3	
IIIA		10	20,83
	T1aN2M0	2	
	T1bN2M0	3	
	T2aN2M0	1	
	T2bN2M0	3	
	T3N1M0	0	
	T3N2M0	0	
	T4N0M0	0	
	T4N1M0	1	
IIIB		5	10,42
	TxN3MO	1	
	T1aN3M0	1	
	T1bN3M0	1	
	T2aN3M0	2	
	T2bN3M0	0	
	T3N0M0	0	
	T4N2M0	0	
	T4N3M0	0	
IV		3	6,25
	M1a	1	
	M1b	2	
Total		48	100,00

Tabla 49: *Estadificación de CP detectados.*

4.6.7. Tratamiento

De los tumores detectados, 40 casos fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (76,92 %) y 12 fueron considerados no tributarios de resección quirúrgica (23,08 %). Entre los intervenidos se incluirían los tres tumores benignos, uno metastásico y 36 malignos, entre ellos uno de los carcinomas microcíticos.

Los pacientes no tributarios de cirugía fueron sometidos a tratamiento según la Tabla 50.

TNM	*Estadio*	*Tratamiento*
T2aN0M0	*IB*	*SBRT*
T1aN2M0	*IIIA*	*QT*
T3N2M0	*IIIA*	*QT + RT*
T4N2M0	*IIIB*	*QT + RT*
TxN3M0	*IIIB*	*QT + RT*
T4N2M0	*IIIB*	*QT + RT*
T1bN3M0	*IIIB*	*QT + RT*
T2aN3M0	*IIIB*	*QT + RT*
T4N1M0	*IV*	*QT*
T3N0M1b	*IV*	*QT*
T3N0M1a	*IV*	*QT*
T3N1M1b	*IV*	*QT*

Tabla 50: *Tratamiento no quirúrgicos de los CP detectados.*

4.6.8. Supervivencia

La mediana de seguimiento fue 3,67 años, con unos límites de 0,01 a 7,99 años.

En el momento de finalizar la observación se encontraban con vida 28 (58,33 %) de los pacientes diagnosticados de CP. Las causas de muerte fueron se describen en la Tabla 51:

Causa de muerte	*n*	*%*
Postoperatoria	1	2,08
CP	16	33,33
Otra	3	6,25
Pérdida de seguimiento	0	0,00
Total	20	41,67

Tabla 51: *Causas de muerte en CP.*

El tiempo medio de supervivencia de la serie de CP detectados fue de 5,37 ± 0,45 años (no se llegó a alcanzar la mediana). La supervivencia general de los CP detectados fue de 58,5 % a los 5 años, siendo de 67,1 % la supervivencia cáncer específica (75,8 % en los pacientes quirúrgicos y de 41,7 % en los no quirúrgicos, con una diferencia estadísticamente significativa de p = 0,003) (Figuras 27 – 29).

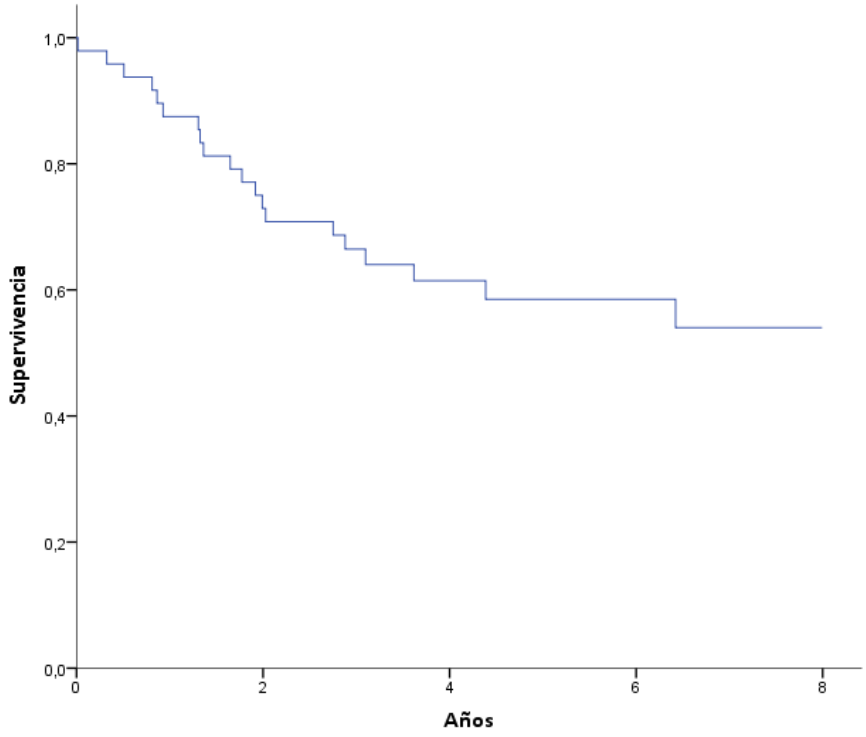


Figura 27: *Supervivencia general de CP detectados.*

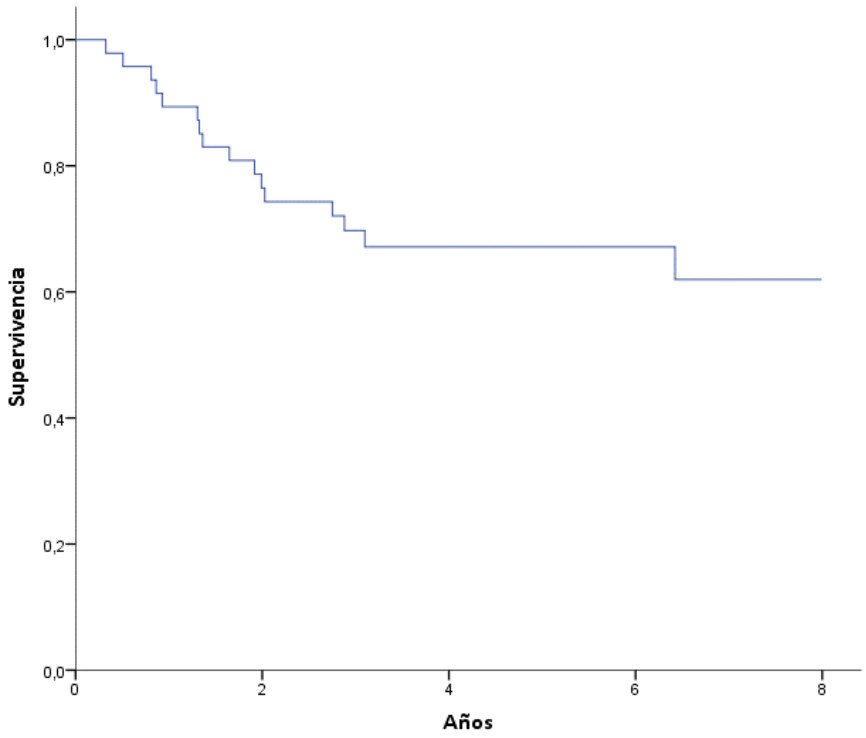


Figura 28: *Supervivencia cáncer específica de CP detectados.*

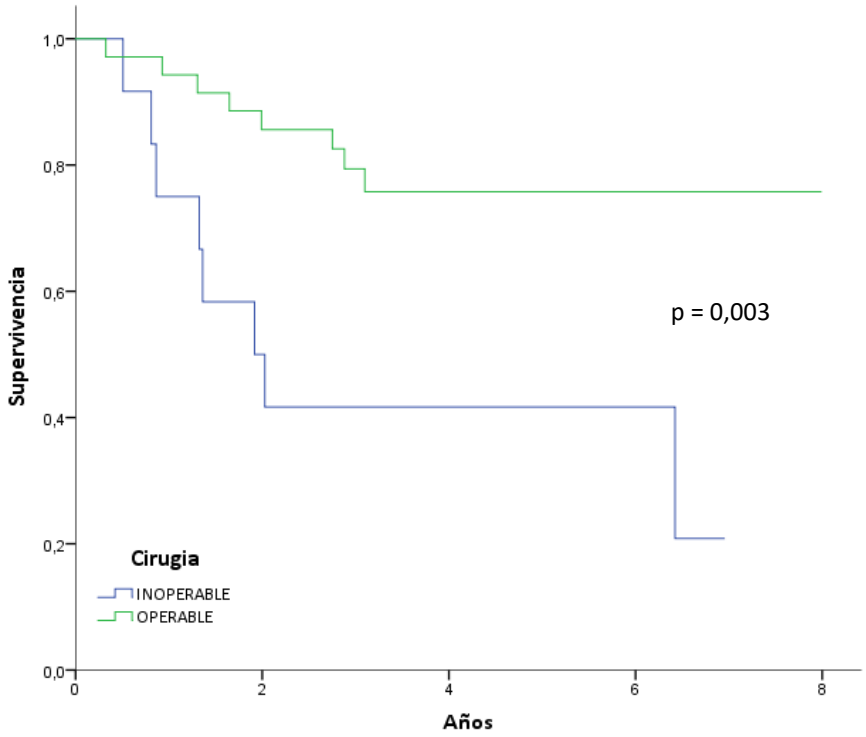


Figura 29: *Supervivencia cáncer específica según tratamiento quirúrgico o no quirúrgico.*

Según la estadificación de los distintos CP, la supervivencia a 5 años se muestra en la Tabla 52, existiendo una diferencia significativa entre los distintos grupos en el test de tendencia (p < 0,001) (Figura 30):

Estadio	Supervivencia a 5 años	
	N	%
IA	20	89,4
IB	5	80,0
IIA	2	100,0
IIB	3	66,7
IIIA	10	16,7
IIIB	5	60,0
IV	3	25,0

Tabla 52: *Supervivencia cáncer específica a 5 años por estadios.*

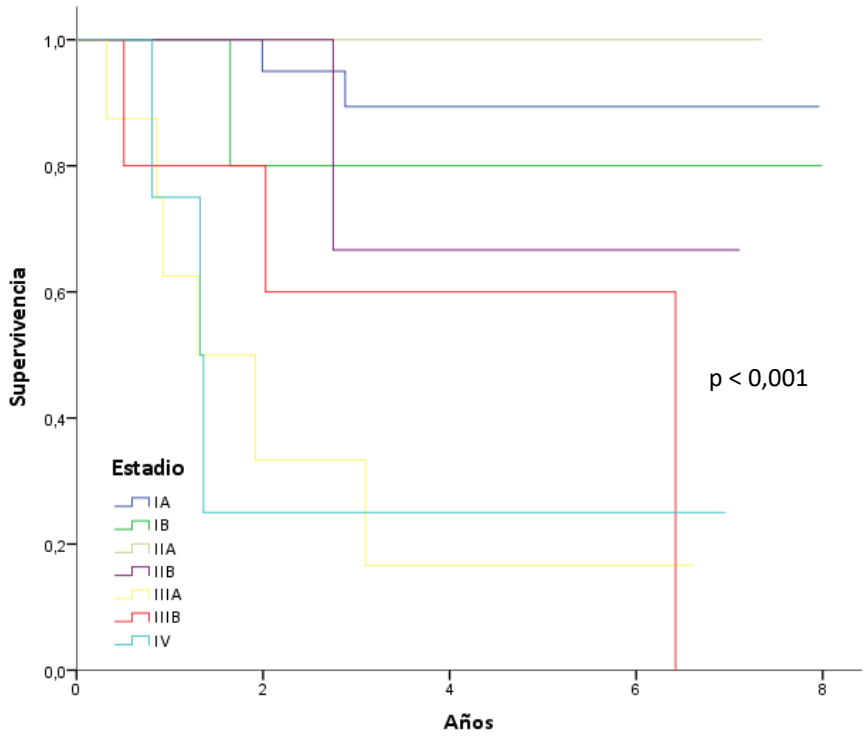


Figura 30: *Supervivencia cáncer específica por estadios.*

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos querido valorar la TCBD como herramienta de cribado en el CP. Este instrumento diagnóstico, formando parte de un programa elaborado de detección precoz de nódulos pulmonares, podría localizar pequeñas lesiones y diagnosticar, de forma incipiente, tumoraciones sospechosas de CP, en un momento donde el tratamiento quirúrgico podría mejorar, de forma significativa, la supervivencia global de la población de riesgo.

Realizamos nuestro estudio con el análisis de los datos recogidos en el estudio basal de TCBD y los obtenidos en la primera ronda anual de cribado. Los casos de CP detectados fueron seguidos durante, al menos, 5 años para determinar su supervivencia.

5.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

En nuestro estudio, el sexo predominante fue el masculino (65,4 vs 34,6 %), lo que coincide con la mayoría de referencias publicadas[17, 26, 31, 155, 157, 205]. Esta relación entre sexos también coincide con el consumo de tabaco. Así, según el Informe del 2015 – 2016 del Plan Nacional sobre drogas[206], en 2013 el 30 % de los varones en España fumaba a diario frente el 20% de las mujeres. A pesar de existir algunas oscilaciones, son los hombres los sujetos predominantes en los distintos estudios. En el NLST, el porcentaje de varones en la muestra cribada fue discretamente menor, con un 59 %[31]. En el *NELSON* la diferencia entre sexos aún es mayor, sólo el 16.5 % son

mujeres[14]. Estos porcentajes se repiten en estudios observacionales que siguen el protocolo de I-ELCAP. En los estudios de Veronesi y cols.[205] y Menezes y cols.[207], reportan un porcentaje de varones del 66 y 46 % respectivamente. La muestra poblacional referida en el resto de estudios europeos es mayoritariamente masculina; incluso el estudio italiano DANTE sólo incluye varones[20].

El rango de edad de inclusión en nuestro estudio fue amplio, desde los 50 hasta los 80 años, con una media de edad en la población observada que se situó en 56,89 ± 5,26 años. Analizando la distribución por edades, el 78,87 % de la población se agrupó entre los 50 y 60 años, o sea, que nuestra muestra de población es joven, lo que, sin duda, condiciona la incidencia de CP y también puede suponer una adherencia mayor al programa. Este mismo planteamiento se discutió en el NLST, el cual concentraba el 42,8 % de su muestra entre los 55 y 59 años[31]. El *NELSON* presenta una media de edad similar, en torno a los 58 años[14]. Resultados similares reportan el estudio canadiense de Menezes y cols. que presenta una media de edad de 60 años, o el de Veronesi y cols. con una media de 57,7 años[205, 207]. El I-ELCAP, que incluye pacientes desde los 40 años, muestra mayor concentración de participantes, cerca del 40 %, entre los 60 y 69 años[28]. El rango de edad entre la población cribada en la mayoría de estudios europeos se sitúa entre los 50 y 70 – 75 años. Los italianos ITALUNG[23] y DANTE[20] inician su estudio a los 55 y 60 años, respectivamente.

En nuestra población, la mitad de los individuos a estudio tenían únicamente estudios básicos o no los habían finalizado. El segundo grupo en frecuencia referían haber finalizado estudios universitarios superiores (35,2 %). Esta distribución apoyaría la discusión del NLST, donde concluye que una población mayoritariamente joven, aumentaría la adherencia al programa[11, 208]. Los participantes del estudio de Menezes y cols.[207], con un porcentaje mayor de mujeres, tienen estudios medios en su mayoría y en 16 % habían realizado estudios universitarios.

Con respecto a las motivaciones que los sujetos del estudio mostraron para formar parte del mismo, el programa no utilizó ningún sistema de reclutamiento, por lo que todos ellos eran voluntarios que generalmente seguían recomendaciones de amigos o familiares, o también, de sus médicos.

Las razones que les motivaron fueron fundamentalmente la prevención del CP y obtener información de su estado de salud. En este contexto y, convencidos que era un momento ideal para incidir en el abandono del tabaco, en la primera visita, junto a la recogida de datos, se realizaba un consejo mínimo sobre deshabituación tabáquica. En las posteriores, orientados por un neumólogo, se planteaban recomendaciones de reducción y abandono del hábito tabáquico, siguiendo indicaciones de tratamiento de tabaquismo si contemplaban el abandono, o también, derivación a unidades de deshabituación. El NELSON obtuvo un 17 % de abandono del hábito tabáquico en su muestra, sin diferencias significativas entre los dos grupos, estudio y control, cuando en la población general se obtiene entre 3 – 7 % de abandono tras una intervención mínima[17].

El consumo medio de tabaco se situó en 34,53 ± 21,71 paquetes-año, siendo menor entre las mujeres. El rango de consumo fue amplio, entre 10 y 200 paquetes. En nuestra muestra, el 54,8 % eran fumadores activos, cifra similar a la comunicada por el estudio NELSON[17] y discretamente superior a la del NLST[31], con un 48,1 %. La duración media del hábito tabáquico, relevante respecto el riesgo de CP, en el momento del estudio basal fue de 36,36 años, Entre los exfumadores, el tiempo medio de abandono era de 10,48 años.

Los datos fueron similares a los publicados por I-ELCAP[28]. La media de consumo de tabaco en el NELSON fue de 38 paquetes-año[17], y en el NLST, según criterios de inclusión, también fue mayor de 30 paquetes-año[31]. En el estudio de Veronesi y colss.[205] la media de consumo fue de 44 paquetes-año, con un rango de consumo muy amplio, de 20 a 255 paquetes-año. El resto de estudios europeos establecían como criterio de selección un consumo de tabaco > 20 paquetes-año sin definir el tiempo desde el abandono en caso de exfumadores, salvo ITALUNG que excluye a los que abandonaron > 10 años[23]. En todos, el consumo medio se situó entre 36 y 45 paquetes-año. El NELSON, que basó su estratificación de riesgo en la edad y hábito tabáquico, se vio obligado a incluir sujetos con riesgo moderado (con un índice de tabaco acumulado menor) para conseguir el número de participantes necesario y no perder poder estadístico. El grupo de alto riesgo (3,8 – 3,9 % de mortalidad por CP por

1.000 personas-año) era demasiado pequeño, sólo proporcionaba el 70 % de los sujetos necesarios. Por ello, ampliaron la selección a sujetos de riesgo moderado (3.4 – 3.7 % de mortalidad por CP por 1.000 personas-año)[158].

Un antecedente de CP en familiares de primer grado, se encontró en 18,84 % de las personas estudiadas. En muchos de ellos supuso una importante motivación para entrar en el estudio. El 8,42 % de los cribados habían tenido contacto con asbesto, principalmente sujetos con una actividad laboral relacionada con oficios desarrollados en el entorno portuario. Sólo 253 (5,11 %) personas eran conocedoras de padecer patología pulmonar tipo enfisema, cuando la frecuencia de enfisema radiológico que encontramos, con y sin obstrucción bronquial, era muy superior. Estas variables no fueron tenidas en cuenta para la selección de pacientes en el estudio NLST, tampoco en los criterios que siguió la USPSTF, dentro de sus recomendaciones para el cribado. Por el contrario, sí las recoge las guías NCCN[209] y las recomendaciones de la ERS[41].

El análisis comparativo de las variables demográficas reflejó que los varones tenían mayor edad y mayor consumo de tabaco que las mujeres, aunque en el momento de inicio del estudio había más exfumadores entre los varones. En general, a mayor edad, mayor consumo de tabaco. Aunque esta relación entre edad y consumo acumulado de tabaco fue débil. Un 35 % de nuestra población tenían un título universitario superior, siendo más alto el nivel de estudios en las mujeres. Cuanto menor fue el nivel de estudios, mayor era el consumo acumulado de tabaco y mayor relación con exposición laboral a asbesto. Las mujeres hicieron más referencia a antecedentes respiratorios, y los hombres a contacto con asbesto. Se encontró que el consumo de tabaco acumulado era mayor entre fumadores activos, en los que referían antecedentes de enfermedades respiratorias y los que habían estado expuestos a asbesto.

Existe una gran heterogeneidad entre los diferentes estudios tanto en los criterios de selección de participantes como en el diseño de los protocolos de detección y evaluación de nódulos. Como en nuestro estudio, muchos de ellos recogen participantes voluntarios, entre ellos el NLST. Este estudio describe como una limitación el efecto “voluntario sano”, alegando que son sujetos más “favorables”, con

mayor adherencia al programa, con mayor motivación para adquirir hábitos saludables, etc. que aquellos sujetos subsidiarios de estudio cuando éste se implementara en la comunidad[31, 208, 210].

Otros seleccionan su población de estudio entre los respondedores a unos cuestionarios enviados por correo, como ITALUNG[23], UKLS[165] o el propio NELSON[17]. El estudio UKLS envió unos 250.000 cuestionarios a sujetos entre 50 y 75 años, entre los respondedores, seleccionó, aplicando el modelo de riesgo *Liverpool Lung Project* (LLP)[211], a aquellos que presentaban un riesgo de desarrollar CP ≥ 5% en los cinco años siguientes[212]. El NELSON seleccionó entre sus respondedores aquellos que cumplían los criterios de edad y hábito tabáquico establecidos. La relevancia de la existencia de EPOC en la selección de pacientes de alto riesgo fue tenida en cuenta por el estudio italiano MILD[157] y el danés *DLCST*[26]. En particular, Calabro y cols. muestran que el riego de CP se incrementaba incluso con una obstrucción leve (volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEV_1 < 90 %)[213]. Además, Wille y cols. encuentran que el riesgo de CP aumenta de dos a seis veces entre pacientes EPOC, con un hábito tabáquico > 35 paquetes-año y con edades más avanzadas, sugiriendo que en este subgrupo el cribado sería significativamente más beneficioso[153].

La falta de consenso que muestran los resultados finales, en cuanto a mortalidad por CP, entre los diferentes cribados, puede atribuirse a las diferencias en el riesgo de la población seleccionada por cada uno de ellos. Comparados con los participantes de los estudios NLST y el DANTE[155], los incluidos en el DLCST eran más jóvenes y con menos consumo de tabaco acumulado. Por el contrario, la incidencia de CP y mortalidad por CP y por todas las causas eran más bajas en el DLCST[153] y en el MILD[157] . Estas diferencias sugieren que los sujetos de mayor riesgo son los que más se benefician del cribado. En esta línea, se aplicó un modelo predictivo de riesgo entre los participantes del NLST, estableciendo cinco grupos o quintiles, de menor a mayor riesgo. El número de muertes por CP prevenidas por 10.000 personas-año en el grupo cribado con TC era 60 veces mayor en el quintil de mayor riesgo que en el de menor riesgo (12,0 en el quintil 5 vs 0,2 en el quintil 1, p = 0,01). El NNS (número de participantes que debemos cribar para prevenir una muerte por CP) decreció

significativamente conforme aumentaba el riesgo (5.276 en quintil 1 y 161 en quintil 5). La proporción de los tumores en estadio I de aproximadamente el 50% se mantuvo constante en todos los quintiles (evidentemente el número de CP en general y en estadio I, aumentaba con el incremento del riesgo). La proporción de FP decrecía con el incremento del riesgo (97% de los nódulos positivos en el quintil 1 y 88% en el quintil 5). Y aunque el número de resultados positivos aumentaba con el riesgo, también el número absoluto de FP, la relación entre número de sujetos con FP y el número de muertes prevenidas (una manera de medir la razón entre daño y beneficio) decrecía significativamente al aumentar el riesgo (1.648 en el quintil 1 vs. 65 en el quintil 5, $p < 0,001$)[214].

Se han desarrollado modelos predictivos del riesgo de CP, para poder aplicar en nuestra clínica, basados en la estimación de riesgo del *The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Randomized Trial* (PLCO)[215-217]. Tammemagi y cols. usan datos del estudio PLCO junto con los del NLST para desarrollar un modelo predictivo de riesgo de CP ($PLCO_{M2012}$). Este modelo ha mejorado la sensibilidad y VPP manteniendo la especificidad estable, comparado con los criterios de inclusión del NLST para la detección de CP. El modelo valora múltiples factores que pueden condicionar la aparición de un CP y determina la probabilidad de CP en 6 años siguientes. Estos mismos autores han desarrollado otro modelo predictivo para estimar el riesgo de un nódulo pulmonar de ser maligno[218].

Otras herramientas de fácil acceso, como la *Lung Cancer Screening Decision Tool*[219] pueden ayudarnos a explicar al paciente su probabilidad de riesgo de mortalidad. Incluso, de forma más gráfica con *websites* como www. iconarray.com.

De Torres y cols., investigadores de la Clínica Universitaria de Navarra (P-IELCAP) junto con el grupo de *Pittsburgh Lung Screening Study* (PLuSS), desarrollaron un modelo predictivo de riesgo de CP en pacientes EPOC, el *COPD-LUCSS,* para identificar aquellos de mayor riesgo y que más beneficio obtendrían del cribado[76].

5.2. RESULTADOS RADIOLÓGICOS

Describiendo los resultados radiológicos, encontramos que, en el estudio basal y anual, 4.401 (88,89 %) y 4.691 (95,44 %) personas, respectivamente, presentaban un estudio negativo según los criterios establecidos.

En el estudio basal, 550 (11 %) sujetos presentaron uno o más nódulos positivos (con los criterios establecidos, los nódulos sólidos o parcialmente sólidos ≥ 5 mm o no sólidos ≥ 8 mm). Se hallaron 3.891 nódulos, de los cuales 3.536 eran no calcificados, y de éstos, presentaban criterios de positividad 692 (19,57 %). Henschke y cols. encuentran un 13 % de nódulos positivos, con los mismos criterios que nosotros[28], y en el NLST, la tasa es de 27,3 % en la primera ronda (en el grupo cribado con RX, 9,2 % tenían nódulos positivos)[13], y considerando las tres en global, de 24,2 %[12, 31]. En la primera y segunda ronda del NELSON, utilizando parámetros volumétricos y el porcentaje de cambio en el volumen para evaluar el VDT, 2,6 % y 1,8 % de los participantes, respectivamente, tenían un test positivo. Estos últimos datos no incluyen aquellos casos indeterminados (en el estudio basal fueron 1.451 casos, 19,2%), en los que se realizó un control para determinar el crecimiento o no de los nódulos, que elevaría sin duda dicho porcentaje[17].

Los nódulos se encontraban preferentemente en lóbulos superiores pulmonares, derecho principalmente, tanto si consideramos el número total, como los no calcificados o los considerados positivos, en consonancia con lo publicado en prácticamente todos los trabajos[12, 14]. Con una media de tamaño de 4,34 mm, siendo mayor la media entre los positivos, de 8,23 mm (con una media mayor entre los no sólidos, 11,94 %)

En el estudio anual, 224 (4,56 %) de los sujetos presentaban uno o más nódulos positivos. También localizados preferentemente en lóbulos superiores, derecho principalmente, con una media de tamaño discretamente inferior al estudio basal, 4,12 mm, con un rango de tamaño sustancialmente menor, de 1 a 33,5 mm. Los nódulos considerados positivos, presentaban una media mayor, de prácticamente 6 mm. Se

consideraron positivos 288 (7,91 %) nódulos de los 3.640 nódulos no calcificados que se encontraron. La mayoría (275 nódulos) de estos positivos, de nueva aparición; 7,55% del total de nódulos no calcificados. I-ELCAP describe una tasa de 5 % de nódulos nuevos en la ronda anual, el NLST, 27,9 % y 16,8 % en la primera y segunda ronda. Los nódulos incidentes son relativamente infrecuentes comparado con los prevalentes, y su probabilidad de progresar a CP es mayor que los nódulos prevalentes del mismo tamaño[161].

La mayoría de nuestros resultados positivos solo precisaron de un seguimiento con pruebas de imagen para controlar la evolución de los nódulos: prácticamente en el 90 y en el 94 % de los pacientes, en el estudio basal y anual respectivamente, se indicó control con TCBD al mes, tres o seis meses. En 26 (4,7 %) de los 550 sujetos que el estudio basal resultó positivo, y en 11 (4,9 %) de los 224 positivos del anual, se indicó de entrada algún procedimiento diagnóstico invasivo. Si valoramos los principales estudios actuales de cribado, encontramos una tasa de detección de nódulos nuevos que requieran un control de TCBD para su evaluación de 4,4 % y una tasa de 1,7 % que requiera otros procedimientos diferentes a la TC. Siendo la tasa de incidencia media de CP de 0,7 %[220].

En el seguimiento evolutivo se indicaron en total 61 procedimientos diagnósticos invasivos (40 tras el estudio basal y 21 en el anual), de los cuales 44 fueron PAAF. Así, de todos los nódulos positivos encontrados, 692 en el estudio basal y 275 en el anual, sólo en el 5,8 y 7,6 % de ellos se precisó un estudio invasivo para llegar al diagnóstico. Veintitrés de los 61 procedimientos invasivos fueron no diagnósticos, informados como negativos para células tumorales, como proceso benigno o no útiles para el diagnóstico, principalmente por escasa muestra. Expresado de forma diferente, en el 1,4 y 4,7 % de los nódulos descritos como positivos en el estudio basal y en el anual respectivamente, con indicación de biopsia, ésta se realizó y fue negativa para tumor o no útil para el diagnóstico. Debemos considerar el pequeño tamaño de los nódulos y la dificultad técnica según la localización de los mismos para acceder a ellos. Henschke y cols. encuentran resultados de benignidad en 43 (8 %) de 535 biopsias realizadas[28].

En otras series, el número de procedimientos invasivos también es bajo, entre 1 y 4 %, con una tasa de complicaciones mayores menor al 1 %. El NLST, en el grupo cribado con TCBD, obtuvo una tasa de 1,4 % y de 1,6 % en el grupo control. En este mismo estudio, un 0,06 % de los test de cribado positivos en el grupo de TC que no resultaron CP y un 11,2 % de los test positivos que sí resultaron diagnósticos de CP, fueron relacionados con alguna complicación mayor tras el procedimiento diagnóstico invasivo en los 60 días posteriores. La frecuencia de complicaciones varió en función del tipo de procedimiento (mayores complicaciones cuanto mayor grado de invasión, pero también describen con procedimientos no invasivos). Incluso, 16 pacientes (10 de ellos diagnosticados de CP) en el grupo de TC y 10 (todos ellos con CP) en el grupo de RX, fallecieron en los 60 días tras el procedimiento diagnóstico invasivo, sin que se tuviera la certeza de que las complicaciones de estos procedimientos fueran los causantes de la muerte. Aun así, el número total de complicaciones es bajo[31]. En nuestra serie, el número de complicaciones iatrogénicas fue muy reducido. Se produjeron seis neumotórax tras PAAF, de los que sólo dos precisaron drenaje transtorácico. No hubo complicaciones tras las broncoscopias realizadas, toracotomías, videotoracoscopias o mediastinoscopias.

En los casos que la PAAF no fue diagnóstica o no se pudo realizar por la localización del nódulo u otros motivos, y existía suficiente sospecha de malignidad, bien por crecimiento del nódulo o positividad del PET, se optó por realizar una toracotomía vs VATS diagnóstica, biopsia extemporánea y, en caso de confirmación diagnóstica de CP, completar la resección que estuviera indicada.

5.3. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y EVALUACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En el estudio basal, de los 692 nódulos considerados positivos, se diagnosticaron 36 (5,2 %) malignos y dos tumoraciones benignas; en el anual, de los 288 nódulos positivos, se diagnosticaron 13 (4,51 %) tumores malignos y uno benigno.

Así pues, el 94,8 % y 96,52 % de los nódulos que se definieron como positivos en el estudio basal y anual, respectivamente, podríamos considerarlos como FP. Esto supone, considerando el total de nódulos no calcificados diagnosticados, que tenemos una tasa de FP de 18,55 % y 7,64 % en el estudio basal y anual respectivamente. En el NLST, la tasa de nódulos positivos con los criterios que establecen, es de 24,2 % en el grupo cribado con TCBD siendo el 96 % de ellos FP. En el grupo control (cribado con RX) la tasa de nódulos positivos fue de 6,5 %[12, 13]. En el NELSON, en las tres primeras rondas, de los 493 test positivos (no incluyendo los nódulos indeterminados que generaron control de TC en 3 – 4 meses), se hallaron 200 (40,6%) participantes con CP, así pues, de los nódulos considerados positivos, el 64,3% de ellos podrían considerarse falsos positivos, y la tasa de falsos positivos la estiman en 3,86% [15, 160].

La elevada sensibilidad de la TC para detectar nódulos, muchos de ellos de bajo riesgo, puede amenazar la eficiencia del estudio. La tasa de falsos positivos depende en gran medida de cómo se defina un positivo. Sólo considerando el diámetro del nódulo y la valoración cualitativa del radiólogo, se clasifican muchos falsos positivos. Si además de estos criterios, consideramos parámetros volumétricos y el concepto de crecimiento del nódulo como factores necesarios para considerarlo positivo, este índice disminuye. Henschke y cols. mostraron en un estudio retrospectivo, que establecer el umbral en 7 u 8 mm, puede reducir el porcentaje de pruebas positivas a 7,1 % o 5,1 % respectivamente (comparado con 16,1% si considera 5 mm) sin que exista una disminución significativa de los diagnósticos de CP[116]. Los investigadores del NELSON encuentran que un nódulo > 300 mm^3 es de alto riesgo, y que un cambio en el volumen del nódulo > al 25 %, debe suponer un cálculo del VDT, y si éste es ≤ 400 días, la probabilidad de CP es de 9,9 % (si VDT > 600 días, 0,8 %, y si está entre 600 y 400 días, 4 %)[16].

Una forma de evaluar el impacto de estos falsos positivos, es considerar el número de procedimientos invasivos que estas lesiones generan, que como hemos visto es bajo, el número de procedimientos con resultado de benignidad, la ansiedad que provoque en el paciente hasta conocer el diagnóstico, así como los costes directos e indirectos (viajes, falta de productividad, etc.). En opinión de los investigadores de I-

ELCAP y del NELSON, un nódulo que no presente crecimiento no se debiera considerar positivo. El cribado no es sólo una prueba radiológica, sino un régimen de pruebas que objetivan el crecimiento de un nódulo. Es indudable que los protocolos de evaluación de nódulos pulmonares evitan procedimientos diagnósticos innecesarios[116, 221, 222].

Tras el estudio de los nódulos positivos, se detectaron un total de 52 tumores pulmonares, 48 de ellos broncogénicos primarios (dos de tipo células pequeñas) y uno metastásico. Esto supuso una tasa de prevalencia e incidencia de CP de 0,89 % y 0,1 %, respectivamente. Como otras series observacionales[205, 207], la tasa de prevalencia supera en mucho la de incidencia. Sin embargo, nuestros resultados son inferiores a los de Veronesi y cols. (1,1 y 0,7 % respectivamente) o los de Menezes y cols. con una tasa de CP global de 1,9 %[205, 207]. En I-ELCAP se encuentra una tasa de CP basal de 1,3% y de 0,3% anual, aumentado de forma global en mayores de 60 años (2,7 %)[28, 181]. Los resultados obtenidos en nuestro estudio, podrían explicarse por la baja edad de nuestra muestra, casi el 80 % de los sujetos tenían entre 50 y 60 años, además de que el consumo medio de tabaco en nuestra población fue más bajo. La tasa de detección en el estudio basal del NELSON, fue de 0,9 %, con una sensibilidad del 94,6 % y un VPN de 99,7 %. Nosotros hemos evaluado únicamente el primer año de seguimiento, no pudiendo inferir la incidencia en otras rondas de cribado, pero el NLST encuentra una incidencia similar en las tres rondas, lo que implicaría que un resultado negativo no reduce la probabilidad de un CP en la ronda siguiente. Aparentemente cada año hay cánceres que se vuelven detectables. Así, continuar el cribado en pacientes de alto riesgo supondría un claro beneficio[12].

El estudio ITALUNG encuentra una prevalencia de 1,5 % y una incidencia de 0,5 %[22]. Diederich y cols, en un estudio observacional, encuentra una prevalencia global de 1,3 %, siendo de 2,1 % entre los sujetos mayores de 50 años, y de 3,9 % entre los mayores de 60. Pero su tasa de incidencia estimada es considerablemente más elevada que en el resto de estudios, 2,2 %[146, 223].

La sensibilidad y especificidad en nuestro protocolo de evaluación, cuando considerábamos individuos, independientemente de las exploraciones realizadas en cada uno de ellos, fueron elevadas en el estudio basal, 92,31 % y 89,54 %

respectivamente, siendo aún más elevada la especificidad en el control anual, 95,70 %. Del mismo modo, cuando se evaluaron estos resultados, no por individuos sino por exploraciones de TCBD, encontramos una sensibilidad más elevada en el estudio basal 92,31 % que en el control anual, y una especificidad del 81,24 % en el estudio basal, que aumentaba a 92,34 % en el anual, lo que incrementa la probabilidad de que un sujeto sano presente una TC normal o negativa. Estas características son intrínsecas a la prueba y nos informan de su capacidad para clasificar correctamente a los enfermos y a los sanos.

Una forma de evaluar la validez de la prueba es mediante los VPP y VPN, los cuales nos proporcionan la probabilidad de estar o no enfermo condicionada por el resultado de la prueba positivo o negativo. El VPN es un parámetro clave en cualquier programa de cribado, porque representa la probabilidad de estar sano una vez la prueba ha sido negativa. En nuestro caso, fue de 99,9 % tanto en el estudio basal como el anual. El VPP definido como la probabilidad de estar enfermo cuando la prueba es positiva, se situó en torno al 6,55 % y no observando un incremento en el control anual, (4,52 %), tal y como se espera de un programa de cribado. Donde muchas de las lesiones positivas encontradas en la primera ronda permanecerán en la segunda ronda sin mostrar crecimiento y, por tanto, no deberían ser clasificadas como hallazgos positivos en los cribados sucesivos. Estos datos se reproducen en otros estudios europeos[10, 12, 23, 24, 28, 31, 144, 146, 147, 151, 224], donde el VPP oscila entre el 2,8 y el 11,5 % en el cribado inicial. Sólo Henschke y cols encuentran un VPP que aumenta del 11,5 % en la primera ronda al 25 % en las rondas de incidencia, siendo los valores más altos de todos[10, 28]. En la mayoría de los estudios el VPP se sitúa en torno al 5 % en las rondas de incidencia. El NLST, con un 24,2 % de test positivos, se llegó a un diagnóstico de CP en 3,6 % y obtuvo un VPP del 3,8% al inicio y del 5,2% en la última ronda[31]. Muchos de los estudios publicados, como el DANTE, no diferencian los resultados positivos de la primera ronda de los resultados del resto de rondas, por lo que el VPP para cada ronda de cribado no se puede calcular[155]. Es el número de FP lo que condiciona el VPP bajo.

Cuando realizamos el cálculo del VPP respecto nódulos, y no por individuos, tratando de conocer los valores predictivos de la TCBD, obtenemos unos valores inferiores: 5,2 y 3,47 % en el estudio basal y anual, respectivamente.

El NELSON presenta un VPP de 40,4 %, VPN de 99,9 %, y una S y E de 84,6 % y 98,3 % respectivamente [225]. Para la primera ronda de estudio, la S fue la misma, pero la E fue más alta en el NELSON que en el NLST: 98,3 % vs 73,4 %[12, 208]. Destaca en el NELSON el valor tan elevado del VPP respecto el resto de estudios. Es el número bajo de FP lo que determina el alto VPP y una E más elevada también. A pesar de que, en un cribado, la S debe ser muy alta, la E debe ser también lo suficiente para limitar el número de casos FP. En estudios observacionales como el de Veronesi y cols. los autores refieren una S y E del protocolo para evaluar CP en estadio precoz del 91 % y 99,7 % respectivamente[205]. Menezes y cols., en Toronto, reportan unos resultados del 87,7 % y 99,3 %, respectivamente, puntualizando que la S aumenta al excluir tumores endobronquiales y centrales[207].

Como ya comentamos anteriormente, la S y la E son dos características intrínsecas de la prueba diagnóstica, y los resultados serán los mismos siempre que hagamos la prueba en unas condiciones similares, con independencia de a quién se la hagamos. Pero esta característica no se mantiene cuando consideramos los valores predictivos, los cuales varían según la prevalencia de la enfermedad en la población en la que hacemos la prueba. Así, en los casos de prevalencia más alta, un positivo ayuda más para confirmar la enfermedad y un negativo ayuda menos para descartarla. Dada la alta E y VPN que hemos encontrado tanto del protocolo como de la TCBD, un resultado negativo hace altamente improbable que el individuo esté enfermo. Y esto es lo que debemos exigir a una prueba de cribado.

Por otro lado, podríamos cuestionarnos si realmente es útil el TCBD y el protocolo de evaluación como herramientas de cribado poblacional, considerando el número elevado de FP que encontramos y un VPP de 5 – 6,5 % en diferentes momentos del estudio. La prevalencia es, en definitiva, la probabilidad pre-prueba de estar enfermo, y conocemos la tasa de prevalencia poblacional del CP (en nuestra comunidad, utilizamos estimaciones aproximadas) aprox. 45 por 100.000 habitantes. El

VPP sería la probabilidad post-prueba de estar enfermo, el cual se sitúa entre 5 – 6,5 %. Luego su cociente es 111 – 144, lo que quiere decir que hemos multiplicado por 111– 144 nuestra capacidad de detectar al enfermo. La prueba, pues, no parece tan mala, aunque habrá que tener en cuenta otros muchos factores que mejoren su rendimiento.

Los investigadores del estudio NLST cifran el número necesario de cribados con TCBD para prevenir una muerte por CP (NNS) en 320[31]. Sirva de comparación que es necesario cribar con mamografías 465 a 601 mujeres para salvar una vida por cáncer de mama[226].

Si conseguimos aumentar la prevalencia de nuestra muestra, con una selección exhaustiva de pacientes, aquellos con alto riesgo de desarrollar un CP, disminuirán los casos FP y con ello, aumentará el VPP.

La precisión diagnóstica del protocolo fue del 89,56 % en el estudio basal y aumentó a 95,65% en el anual. Este es el porcentaje de pacientes que han sido diagnosticados correctamente. Los valores cuando consideramos la utilidad del TCBD en base a nódulos, también aumentan en el anual, hasta el 92,28 %.

Para determinar la potencia diagnóstica de la prueba hemos utilizado los cocientes de probabilidades positivo y negativo o razones de verosimilitud positiva y negativa. Cuando hemos analizado individuos, en el estudio basal obtuvimos una RVP de 8,82, y en el anual de 17,87. Esto puede interpretarse como que es 9 o 18 veces más probable encontrar un resultado positivo en un enfermo que en un sano. El valor obtenido en el estudio anual indica que se trata de una prueba muy potente que apoya fuertemente el diagnóstico. Cuando analizamos los nódulos, los valores son inferiores, 4,92 en el estudio basal y 10,04 en el anual. Sería interesante evaluar si esta ganancia en potencia estadística se mantiene en sucesivas rondas de cribado, puesto que apoyaría la conveniencia de realizar cribados de largo seguimiento.

La RVN es 0,09 en el estudio basal y 0,24 en el anual. Indica que se trata de una prueba muy potente para descartar el diagnóstico, en el estudio basal, y pierde potencia en el anual.

5.4. CP DETECTADOS

De los 52 tumores pulmonares diagnosticados, 49 fueron malignos, uno metastásico de melanoma y 48 CP. Los tres casos benignos que fueron sometidos a cirugía (un caso de tuberculoma, otro aspergiloma y otro de histiocitosis pulmonar de células de Langerhans), fueron resecciones mínimas, sublobares, y no presentaron complicaciones iatrogénicas.

Se detectaron 35 (67,31 %) tumores en hombres, con una edad media de 58,65 ± 6,61 años, sin hallar diferencias significativas en cuanto a la edad, entre sexos. Sí evidenciamos una edad media más avanzada en los casos de CP. Examinando los resultados en el grupo de estudio con TC del *NLST*, entre mayores y menores de 65 años, se observa mayor tasa de FP entre los > 65 años, pero también mayor prevalencia de CP[31, 40].

Los pacientes con CP presentaban un mayor consumo de tabaco y una mayor duración del hábito que la media global, sin que el tiempo de abandono resultara significativo. Encontramos mayor número de fumadores al inicio del estudio entre los pacientes con CP. El tabaquismo acumulado fue discretamente mayor en los casos de CP no quirúrgico, diagnosticado en estadios más avanzados.

La mayoría de los diagnosticados no refirió antecedentes familiares de la enfermedad. Sólo 12,5 % de los pacientes diagnosticados refirieron padecer patología respiratoria, aunque las tasas de enfisema radiológico que hemos detectado, como hallazgo incidental, aún sin obstrucción ventilatoria, son muy superiores. En cinco casos (10 %) hubo contacto profesional con asbesto.

Según diferentes estudios, las mujeres son diagnosticadas de CP a una edad más temprana (en nuestra serie 58,33 años la edad media entre mujeres, discretamente inferior a la de los hombres, que presentaban una edad media de 59,12 años), con estadios más precoces y de adenocarcinomas como tipo histológico más frecuente, y con un hábito tabáquico menos intenso que los hombres[227-229]. En el NELSON, las

mujeres diagnosticadas de CP son significativamente más jóvenes que los hombres diagnosticados de CP (58 vs 62 años, p = 0,03), habían fumado menos (36 vs 43 paquetes-año), tienen menor IMC (23,8 vs 25,9, p = 0,03) y son diagnosticadas en un estadio más favorable (p = 0,028)[14].

La técnica empleada con mayor frecuencia para llegar al diagnóstico anatomopatológico fue la PAAF, seguida en frecuencia por la toracotomía diagnóstica (con examen patológico intraquirúrgico y posibilidad de ampliar resección en caso de malignidad).

Los tumores primarios pulmonares presentaron un tamaño medio de 23 mm, en un rango muy amplio, de 3 a 60 mm. Cabe destacar que el pequeño tamaño de muchas de las lesiones, condicionó una dificultad técnica para obtener un diagnóstico con PAAF así como su localización por VATS.

El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (79,17 %), lo que coincide con el resto de estudios consultados, aunque en el NELSON este porcentaje fue sólo de 51,2 % de los casos[14]. Dentro de los adenocarcinomas, los subtipos más frecuentes fueron el tipo invasor con patrón morfológico predominantemente sólido o acinar. Se diagnosticaron cuatro adenocarcinomas in situ (bronquioalveolares, en la antigua clasificación), con un excelente pronóstico. Estos tumores, frecuentemente con patrón radiológico de baja densidad (clasificado como subsólido o no-sólido), eran difíciles de diagnosticar con una gran variabilidad interobservador, generalmente de crecimiento muy lento y con un curso indolente. Gracias a las nuevas tecnologías con implementación de estudios volumétricos, hoy puede resultar más fácil su categorización. En su progresión, este tipo de nódulos puede mostrar sólo un incremento de su densidad con el mismo volumen, incluso con un volumen reducido[230]. Por esta razón, *De* Hoop y cols. estimaron que la tasa de crecimiento de este tipo de nódulos debe calcularse considerando volumen y densidad. Así, además de cuantificar el VDT, debe medirse el *mass doubling time* (MDT) que proporciona una mejor interpretación de la progresión de estos nódulos hacia una enfermedad clínicamente significativa. Los nódulos no sólidos >3 cm en la TC indican enfermedad preinvasiva en la octava edición de la clasificación TNM del CP[231].

El 52,09 % de los CP encontrados se clasificaron como estadio I. La distribución por estadios es discretamente inferior a otros estudios, en el NLST el 61,6 % eran estadios IA-IB[31], y en el NELSON, el 70,8 %[14, 17]. Nosotros encontramos 10 (20,83 %) casos en estadio IIIA, localmente avanzado, y cinco (8,33 %) en estadio IIIB. Datos parecidos en el NLST (20 % de estadios IIIB-IV) y más favorables en el NELSON (8,1 %), el cual no encuentra efecto del cribado en cuanto reducción del estadio, tipo histológico ni localización del tumor (aunque hubo menos estadios IV en la segunda ronda, no fue significativo, quizá por el escaso número de casos). El NELSON emplea la séptima edición del TNM, y esto podría influir en las diferencias con los resultados del NLST, aunque en contra tiene que el tamaño medio de sus nódulos es mayor y que los intervalos entre estudios son más largos (1, 2 y 2,5 años, frente a los anuales del NLST)[14, 232]. En el control anual, 10 de los 13 CP diagnosticados (76,9 %), lo fueron en estadio I, dos de ellos en estadio IIB y uno en IIIB. Este porcentaje supone un incremento de los estadios I entre los CP diagnosticados en nuestra primera ronda, respecto el estudio basal.

El 76,92 % de los CP diagnosticados fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. En NLST, el 92,5 % y el 87,5 % de los estadios IA-IB en los grupos cribados con TC y RX, respectivamente, se trataron con cirugía sólo o asociado a quimio y radioterapia[31]. En I-ELCAP, el 85 % de los casos de CP fueron tratados con resección quirúrgica, siendo su supervivencia a los 10 años del 92 % cuando la resección se hacía en el primer mes del diagnóstico. La supervivencia a los 10 años, independientemente del estadio y del tratamiento recibido, resultó del 80 %[28].

De los pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico, uno con estadio IB fue tratado con radioterapia estereotáctica por limitación funcional respiratoria. Los casos de CP en estadio III, se trataron con quimioterapia, generalmente asociada a radioterapia concomitante. Los casos en estadio IV, únicamente con quimioterapia.

La supervivencia general de los CP detectados fue de 58,5 % a los 5 años, la supervivencia cáncer específica es de 67,1 %, aumentando a 75,8 % en el grupo de pacientes operados. Datos esperanzadores, que contrastan con la supervivencia global por CP en la población general, que no supera el 18 % a los cinco años. Henschke y

cols. encontraron una supervivencia a los 10 años, independientemente del estadio y del tratamiento recibido, del 80 %. La cual aumentaba a 92 % en aquellos casos de CP estadio I que se habían intervenido quirúrgicamente en el primer mes tras el diagnóstico[28].

En nuestra serie, los casos de CP estadio IA, presentaban una supervivencia a 5 años del 89,4 %. Pensamos que el haber encontrado una supervivencia del 100 % entre los estadios IIA o del 60 % en los estadios IIIB, es anecdótico y puede justificarse por el bajo número de casos en estos estadios.

Veronesi y cols. encuentran, entre los CP diagnosticados en su estudio, 72 % en estadio I. La supervivencia a cinco años global, para todos los pacientes con CP diagnosticados en el cribado fue 63 % y para los pacientes en estadio I, 89 %[233]. Datos similares reportan I-ELCAP y Bach y cols. Estos últimos autores encontraron un 67 % de estadios I - II entre sus CP, con una supervivencia a los dos años de este grupo del 90 % (su supervivencia global a los dos años fue 77 %). Sólo 13 % de los fallecidos por CP eran estadio I. A pesar de estos resultados concluyen que el cribado no reduce significativamente el riesgo de un CP en estadio avanzado o el riesgo de muerte por CP[149].

Blanchon y cols. encuentran una supervivencia de los CP detectados en el grupo cribado con TC de 80 %, y entre los CP estadios I, 88 %[24].

5.5. LIMITACIONES DEL CRIBADO

Una de las principales críticas del cribado de CP es el sobrediagnóstico[234], el cual representa un sesgo propio de cualquier cribado, dificulta la interpretación de los resultados y sobrevalora su eficacia. Se consideran sobrediagnósticos aquellos tumores que por su lento crecimiento o insignificancia clínica no suponen un riesgo vital para el paciente y, también aquellos que a pesar de ser malignos no influyen en la causa de

muerte, al ser diagnósticos en pacientes con una expectativa de vida corta, por edad o morbilidad. Por definición, se consideraría un caso innecesario y, de esta manera, todos los procedimientos realizados sobre un nódulo positivo sobrediagnosticado son también innecesarios, incluyendo el tratamiento. Además, los buenos resultados de supervivencia se atribuirían erróneamente al cribado y no al comportamiento indolente del tumor.

En principio un cribado efectivo no debiera tener diferentes tasas de incidencia entre el grupo estudio y el control, éstas serían atribuidas al sobrediagnóstico. El NLST detecta mayor número de CP en el brazo cribado con TCBD que con RX en todas las rondas de cribado. Se le atribuye un 18 % de sobrediagnóstico[235]. La mayoría de estos casos son adenocarcinomas de crecimiento lepídico. Para el resto de tipos histológicos, el modelo matemático utilizado por Patz y cols. proporcionó una tasa de sobrediagnóstico más favorable (3 %). No obstante, y pese a este sobrediagnóstico, se produjo una reducción de la mortalidad por CP[235]. El estudio DANTE[155] y el estudio MILD[157] encuentran más estadios precoces pero no reducción del número de estadios avanzados, lo que también atribuyen al efecto de sobrediagnóstico.

Pensamos que es prácticamente imposible clasificar un nódulo positivo maligno como sobrediagnosticado después de haberlo detectado. Para confirmarlo sería necesario un seguimiento largo, con una vigilancia con técnicas de imagen, que expondrían al paciente a mayor dosis de radiación y un grado importante de ansiedad. Diagnosticar una enfermedad que no sabemos cómo evolucionará y dejarla sin tratamiento resulta ilógico y poco ético. En el estudio IELCAP se ha demostrado que sujetos con CP en estadio I, diagnosticados por el cribado, que no recibieron tratamiento, mueren finalmente por esta enfermedad[236].

Con frecuencia se confunde el sobrediagnóstico con el falso positivo (FP). El FP es un error diagnóstico, el paciente no padece la enfermedad que se ha diagnosticado; el sobrediagnóstico es un error de pronóstico, de previsión del impacto del cáncer en la calidad y expectativa de vida[234].

Otra de las preocupaciones relacionadas con el cribado es el riesgo asociado a la radiación ionizante y el número de cánceres radioinducidos que puede generar un programa de largo seguimiento. La dosis efectiva, o la energía absorbida, distribuida no homogéneamente en un órgano, se expresa en *sieverts* (*Sv*). El *National Council on Radiation Protection and Measuraments* determina una exposición a radiación natural (no médica) por individuo de 3 mSv al año, en EE.UU. y de 2,4 mSv en Alemania[237] Algún estudio estima en 2.500 TC, el número para provocar un cáncer[238]. Hay que recordar que la dosis de una TAC puede alcanzar los 28 mSv, con una mediana de 8mSv, y que una TCBD actualmente requiere menos de 1 mSv o una mamografía en torno a 0,7 mSv. La Asociación Americana de Físicos en Medicina asegura que el verdadero riesgo es bajo o inexistente para dosis inferiores a los 50-100 mSv[239]. En el NLST, que se inició hace más de 15 años, la dosis del TCBD estaba alrededor de 2 mSv, por encima de la utilizada con las nuevas técnicas. En nuestro estudio, la dosis utilizada se sitúa entre 1 – 1,2 mSv, por lo que consideramos poco probable que suponga un riesgo importante para nuestros pacientes. Así lo estiman la mayoría de guías que recomiendan la continuidad del cribado hasta los 74 – 80 años, mucho más allá de los 3 a 5 años de la mayoría de cribados actuales. Las guías de USPSTF estiman que el riesgo para un carcinoma radioinducido en una persona cribada con TCBD entre los 55 y 80 años es < 1 %[38].

Resulta imprescindible realizar estudios económicos previos a la propuesta de implementación en nuestra comunidad. En España, aunque no existen recomendaciones, se ha generalizado la cifra de 30.000 € por año de vida ajustado por calidad (AVAC) o *quality adjusted life year* (QALY) en inglés. Vivir un año adicional con una calidad de vida óptima tras una intervención médica se considera un AVAC o QALY. En Gran Bretaña, se considera que las intervenciones que cuestan < £20.000 por AVAC son coste-efectivas, y aceptables si son < £30.000 por AVAC. En EE. UU. recomiendan el umbral de coste-efectividad entre $100.000-150.000 por AVAC. Los cálculos económicos realizados sobre datos del NLST, reflejan que el gasto por AVAC supondría $55.000, que podría superar en coste-efectividad a programas de cribado como el de mama o colon[240]. Más aún en Europa, donde los costes sanitarios son inferiores. El UKLS estableció que el coste por AVAC atribuible al cribado podría ser de £8.466[165].

Pero, por desgracia, hay gran disparidad entre los diferentes estudios económicos, que, en general son más favorables para mujeres, fumadores activos, mayores de 65 años, y cuanto más barato se establezca el coste de la TC. El cribado de CP ya es una realidad en EE.UU., pero su implementación en nuestro país está cuestionada tanto por problemas económicos como de logística, y pasa por establecer estrategias que permitan un programa de cribado seguro, efectivo y sostenible.

La implementación de programas de deshabituación tabáquica integrados en el propio cribado, puede aumentar su eficacia y rentabilidad, y así lo recomiendan todas las guías. Creemos que es un buen momento para inducir al paciente a que abandone el tabaco. En nuestro programa, en todas las consultas se realiza consejo antitabaco y se deriva a consultas de deshabituación si el sujeto contempla el abandono. Pero realmente, no se ha encontrado correlación entre el cribado de CP y el abandono de tabaco, tanto en el grupo estudio como el control[34]. Buscaban diferencias en las tasas de abandono del hábito tabáquico, según el resultado de la TCBD, intuyendo que si la TCBD es negativa pueda suponer una menor motivación para el abandono.

Otra limitación potencial radica en la ansiedad que pueda producir tanto el hallazgo de nódulos, por miedo al cáncer, como de lesiones incidentales de significado incierto y que requieran de más exploraciones. En un estudio publicado, como parte del seguimiento del NELSON, comprobaron que un resultado indeterminado generaba una ansiedad significativa, que con el tiempo decrecía hasta llegar a su nivel basal en dos años. Los resultados negativos producían una sensación de alivio, con menos ansiedad que en el momento basal, previo al TC[241].

En el NLST, se encontraron lesiones incidentales en 58 % de los participantes, entre las más prevalentes, el enfisema pulmonar. En uno de cada cinco pacientes cribados se encontró alguna lesión extrapulmonar que requería de más estudios, en su mayoría enfermedad coronaria (8,5 %) y lesiones renales (2,4 %)[242].

En la primera consulta, y de forma reiterada en las sucesivas, se explica con detalle el programa, los riesgos y beneficios del mismo. Con esta información detallada

se intenta calmar la ansiedad que puede generar el descubrir nódulos y otras lesiones incidentales, así como las exploraciones que derivan de ello.

Entre las estrategias que permitirían un cribado factible está, sin duda, la selección de la población de estudio. Una población con elevada prevalencia de la enfermedad. La selección de participantes pre-test es la piedra angular de cualquier cribado porque influye en el coste-efectividad del estudio y en el balance daños-beneficios. Considerar otros factores, como el grado de obstrucción bronquial, el enfisema pulmonar, la exposición al asbesto, la historia familiar, etc. además de la edad y el hábito tabáquico, puede ayudarnos a estratificar el riesgo de CP. Del mismo modo, los marcadores biomoleculares, micro-RNAs, que son fácilmente detectables en sangre y otras muestras biológicas, pueden seleccionar población de riesgo que precisaría controles con intervalos de estudio más cortos, y población de menor riesgo que no precisarían un seguimiento tan estrecho.

En este sentido, con el fin de seleccionar aquella población de mayor riesgo, que puede beneficiarse más del cribado, recientemente hemos restringido los criterios de inclusión de nuestro programa, incluyendo pacientes de mayor riesgo de desarrollar un CP respecto el hábito tabáquico, contemplando otros factores, principalmente el padecer EPOC o enfisema y antecedentes familiares entre otros. Si aumenta la prevalencia de enfermedad en nuestra población cribada, aumentará la probabilidad pre-test de ella, disminuirán de forma considerable los FP, aumentará el VPP y aumentará el coste-efectividad.

En nuestro estudio, fueron excluidos 133 (2,6 %) sujetos por pérdida de seguimiento tras la primera TCBD basal. De forma global y aunque fuera del objetivo del presente estudio, la adherencia de la población al programa ha sido muy alta. Sin duda, la financiación pública de nuestro programa ha sido determinante, así como el seguimiento estrecho que se ha realizado a todos los participantes. Además, el contar con un equipo multidisciplinar, integrado y responsable de todo el algoritmo de evaluación y tratamiento, en el mismo centro, ha permitido un seguimiento fiel del protocolo propuesto por I-ELCAP.

Otra medida es disponer de protocolos de evaluación y diagnóstico ajustados, que además de definir claramente el algoritmo de decisión diagnóstica, establezca claramente durante cuánto tiempo y con qué periodicidad se realiza el cribado. Siguiendo las recomendaciones de I-ELCAP, y con el fin de mejorar nuestros resultados, en la actualidad hemos modificado los criterios para considerar un nódulo como positivo, incrementando el diámetro umbral e incorporando el concepto de crecimiento, lo que esperamos suponga una disminución de nuestros falsos positivos. Actualmente el término de falso positivo se aplica a hallazgos del TCBD que precisan de otras pruebas diagnósticas diferentes al TC. De acuerdo con nuestros radiólogos, y siempre que los resultados lo permitan, tras los tres primeros controles anuales, aumentamos el intervalo de tiempo entre cribados a 1,5 años., con el objeto de reducir radiación, alargar el seguimiento global y reducir costes. Hay estudios previos que abalan el intervalo de dos años, como el MILD[157] o el NELSON[160]. Este último no aconseja un intervalo superior (su última ronda era de 2,5 años) porque reduce el efecto del cribado: encuentra mayor número de CP en estadio avanzada y mayor número de cánceres intervalo que en rondas previas. En nuestro estudio, los controles de seguimiento más estrecho, donde únicamente interesa controlar una lesión localizada, se realizan con TCBD limitados al área indicada por el radiólogo.

La TCBD, preferentemente integrada en un protocolo normalizado de evaluación con un algoritmo estudiado y definido, ha mostrado suficiente sensibilidad y especificidad. Es una técnica universalmente utilizada en todos nuestros hospitales, disponible y reproducible, con radiólogos entrenados en su lectura, con estándares de calidad de lectura establecidos. Conociendo los factores de riesgo de la enfermedad, podemos delimitar de forma exhaustiva los criterios de inclusión, con el fin de cribar una cohorte de población con mayor prevalencia de la enfermedad que haga mejorar el rendimiento clínico del programa y de las pruebas en sí. Es patente y ha quedado demostrada la capacidad de la prueba para clasificar correctamente a los individuos según la presencia o ausencia de enfermedad, así como el conocer como aumenta la probabilidad de estar enfermo tras el resultado de la prueba, Hemos podido establecer las razones de verosimilitud para calcular el impacto clínico de la prueba. Por último, es aplicable. Disponemos de ella y es factible realizarla en nuestros pacientes. Y lo más

importante, del resultado de la prueba va a depender nuestra actitud terapéutica, y en último término, el pronóstico del paciente.

Los múltiples estudios europeos, algunos con muestras de población relativamente pequeñas, con criterios de selección y protocolos de evaluación muy heterogéneos, con seguimientos cortos (alguno alargó los seguimientos observacionales tras el período de cribado) y en el ámbito de la investigación, no permiten sacar conclusiones verdaderamente significativas que apoyen la implementación de un cribado poblacional. El NLST mostró una reducción significativa de la mortalidad[31] y el I-ELCAP, el estudio observacional más extenso y de mayor seguimiento, también ha mostrado resultados muy alentadores[28]. Esperamos la conclusión final del NELSON.

Es importante minimizar todas las limitaciones, estudiarlas en detalle, pero no debiéramos olvidar que el cribado de CP reduce su mortalidad como ningún tratamiento o intervención ha sido capaz en la historia de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. El TCBD permite diagnosticar lesiones de pequeño tamaño, y es útil como herramienta de diagnóstico en el cribado de CP.

2. Un protocolo de evaluación y seguimiento de nódulos pulmonares basado en la TCBD, permite diagnosticar CP en estadios precoces.

3. El diagnóstico del CP en estadios precoces permite el tratamiento quirúrgico, con intención curativa en un altísimo porcentaje de pacientes.

4. El tratamiento quirúrgico de CP en estadio precoz mejora la supervivencia de la enfermedad, en un centro con recursos suficientes y con equipos quirúrgicos con suficiente experiencia.

5. La alta sensibilidad de la TCBD para detectar nódulos pulmonares aumenta el número de falsos positivos. El control de estas lesiones se realiza principalmente con pruebas de imagen, en su mayoría con TCBD. El número de falsos positivos se reduciría si consideramos un tamaño

umbral mayor y el crecimiento como criterio para definir un nódulo como positivo.

6. Las complicaciones derivadas de los procedimientos invasivos para el diagnóstico y tratamiento son escasas y con un nivel de riesgo muy bajo.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.

2. Centers for Disease C, Prevention. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57(45):1226-8.

3. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. Bmj. 2000;321(7257):323-9.

4. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(8):706-14.

5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):39-51.

6. Shi CL, Zhang XY, Han BH, He WZ, Shen J, Chu TQ. A clinicopathological study of resected non-small cell lung cancers 2 cm or less in diameter: a prognostic assessment. Med Oncol. 2011;28(4):1441-6.

7. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. Am Rev Respir Dis. 1984;130(4):555-60.

8. Fontana RS SD, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Bergstralh EJ. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. Cancer. 1991;67 (4 Suppl):1155-64.

9. Frost JK, Ball WC, Jr., Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. Am Rev Respir Dis. 1984;130(4):549-54.

10. 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. Lancet. 1999;354(9173):99-105.

11. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology. 2011;258(1):243-53.

12. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. The New England journal of medicine. 2013;369(10):920-31.

13. National Lung Screening Trial Research T, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. The New England journal of medicine. 2013;368(21):1980-91.

14. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(8):848-54.

15. Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. Eur Respir J. 2013;42(6):1659-67.

16. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. The Lancet Oncology. 2014;15(12):1332-41.

17. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. The New England journal of medicine. 2009;361(23):2221-9.

18. McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, Weinstein MC, Weeks JC, Kuntz KM, et al. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. Radiology. 2008;248(1):278-87.

19. 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: study design and results of the first screening round. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(9):1475-86.

20. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(5):445-53.

21. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. Lung cancer. 2008;59(3):355-63.

22. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM, et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2013;8(7):866-75.

23. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. Lung cancer. 2009;64(1):34-40.

24. Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarie E, Milleron B, et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). Lung cancer. 2007;58(1):50-8.

25. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2009;4(5):608-14.

26. 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(4):296-301.

27. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, Page R, Hansell DM, Field JK. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. Thorax. 2011;66(4):308-13.

28. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. The New England journal of medicine. 2006;355(17):1763-71.

29. Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. The effect of tumor size on curability of stage I non-small cell lung cancers. Chest. 2004;126(3):761-5.

30. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;109(1):120-9.

31. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. The New England journal of medicine. 2011;365(5):395-409.

32. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, Jackman D, Kazerooni E, et al. Lung cancer screening. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(2):240-65.

33. Wood DE, Kazerooni E, Baum SL, Dransfield MT, Eapen GA, Ettinger DS, et al. Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(1):23-34; quiz

34. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. JAMA. 2012;307(22):2418-29.

35. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. The role of CT screening for lung cáncer in clinical practice. The evidence base practice guideline of the American College of Chest physicians and the American Society of Clincal Oncology. ASCO2012. Disponible en: https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/lung-cancer#/10211.

36. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144(1):33-8.

37. Wender R, Fontham ET, Barrera E, Jr., Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. CA Cancer J Clin. 2013;63(2):107-17.

38. Moyer VA, Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160(5):330-8.

39. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2014;160(5):311-20.

40. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, Patz EF, Jr., Kramer BS. National Lung Screening Trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. Ann Intern Med. 2014;161(9):627-33.

41. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. Eur Respir J. 2015;46(1):28-39.

42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.

43. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. Ann Oncol. 2016;27(5):926-33.

44. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. Ann Oncol. 2012;23(4):1044-52.

45. GLOBOCAN 2012 - Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. Disponible en: http://globocan.iarc.fr. Accedido el 19/04/2017.

46. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: http://www.redecan.org. Accedido el 19/04/2017.

47. EUCAN - European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Disponible en: http://eco.iarc.fr/eucan. Accedido el 19/04/2017.

48. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Disponible en: http://sp.san.gva.es. Accedido el 19/04/2017.

49. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. Lung cancer. 2003;41(3):245-58.

50. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. Int J Cancer. 2005;117(2):294-9.

51. Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. Br Med J. 1952;2(4797):1271-86.

52. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br Med J. 1976;2(6051):1525-36.

53. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. J Clin Oncol. 2007;25(5):472-8.

54. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. J Clin Oncol. 2007;25(5):561-70.

55. Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ, Goodman SN, Evers SG, Kensler TW, et al. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers. Evidence that K-ras mutations are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung. Cancer. 1993;72(2):432-8.

56. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol. 2006;24(28):4539-44.

57. Sanchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Nunez Ares A, Hernandez Hernandez J, Castanar Jover AM, et al. [The EpicliCP-2003 study: A multicenter epidemiological and clinical study of lung cancer in Spain]. Arch Bronconeumol. 2006;42(9):446-52.

58. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e1S-29S.

59. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. Eur Respir J. 2016;48(3):889-902.

60. Wynder EL. Tobacco as a cause of lung cancer: some reflections. Am J Epidemiol. 1997;146(9):687-94.

61. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1999;91(14):1194-210.

62. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. Bmj. 2004;328(7455):1519.

63. National Center for Chronic Disease P, Health Promotion Office on S, Health. Reports of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.

64. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. Bmj. 1997;315(7114):980-8.

65. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. J Natl Cancer Inst. 2004;96(11):826-34.

66. Li X, Hemminki K. Familial multiple primary lung cancers: a population-based analysis from Sweden. Lung cancer. 2005;47(3):301-7.

67. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer. 2005;93(7):825-33.

68. Hwang SJ, Cheng LS, Lozano G, Amos CI, Gu X, Strong LC. Lung cancer risk in germline p53 mutation carriers: association between an inherited cancer predisposition, cigarette smoking, and cancer risk. Hum Genet. 2003;113(3):238-43.

69. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, Ettinger DS, Mabry M, Huber MH, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst. 1997;89(23):1782-8.

70. Shiels MS, Gibson T, Sampson J, Albanes D, Andreotti G, Beane Freeman L, et al. Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancers. J Clin Oncol. 2014;32(35):3989-95.

71. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst. 2002;94(3):182-92.

72. Morris LG, Sikora AG, Patel SG, Hayes RB, Ganly I. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. J Clin Oncol. 2011;29(6):739-46.

73. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, Linnoila RI, Phelps R, Phares JC, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. Ann Intern Med. 1993;119(5):383-90.

74. Dai J, Yang P, Cox A, Jiang G. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: From a clinical perspective. Oncotarget. 2017.

75. de-Torres JP, Casanova C, Marin JM, Zagaceta J, Alcaide AB, Seijo LM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. Respir Med. 2013;107(5):702-7.

76. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(3):285-91.

77. de-Torres JP, Marin JM, Casanova C, Pinto-Plata V, Divo M, Cote C, et al. Identification of COPD Patients at High Risk for Lung Cancer Mortality Using the COPD-LUCSS-DLCO. Chest. 2016;149(4):936-42.

78. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, Hubbard RB, Tata LJ. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2013;8(1):6-11.

79. Santillan AA, Camargo CA, Jr., Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). Cancer Causes Control. 2003;14(4):327-34.

80. Rosenberger A, Bickeboller H, McCormack V, Brenner DR, Duell EJ, Tjonneland A, et al. Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. Carcinogenesis. 2012;33(3):587-97.

81. Aoki K. Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients. Jpn J Clin Oncol. 1993;23(4):205-20.

82. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(4):773-8.

83. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(1):5-8.

84. Hughes JM, Weill H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. Br J Ind Med. 1991;48(4):229-33.

85. Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, Young C, Evans GS, Brown T, et al. Occupational cancer burden in Great Britain. Br J Cancer. 2012;107 Suppl 1:S3-7.

86. Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. J Occup Environ Med. 2010;52(4):399-406.

87. IARC - Monograhs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Disponible en: http://monographs.iarc.fr/. Accedido el 14/09/2017.

88. Reid A, de Klerk NH, Ambrosini GL, Berry G, Musk AW. The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking. Occup Environ Med. 2006;63(8):509-12.

89. Gilham C, Rake C, Burdett G, Nicholson AG, Davison L, Franchini A, et al. Pleural mesothelioma and lung cancer risks in relation to occupational history and asbestos lung burden. Occup Environ Med. 2016;73(5):290-9.

90. Steenland K, Mannetje A, Boffetta P, Stayner L, Attfield M, Chen J, et al. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. Cancer Causes Control. 2001;12(9):773-84.

91. Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. Arch Toxicol. 2014;88(8):1479-90.

92. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Bruske I, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(7):941-8.

93. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. Bmj. 2005;330(7485):223.

94. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat Res. 2003;160(4):381-407.

95. Boice JD. Ionizing radiation. Schottenfeld D FJJ, editor. New York: Oxford University Press; 2006.

96. Lam TK, Ruczinski I, Helzlsouer KJ, Shugart YY, Caulfield LE, Alberg AJ. Cruciferous vegetable intake and lung cancer risk: a nested case-control study matched on cigarette smoking. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(10):2534-40.

97. Sinha R, Kulldorff M, Swanson CA, Curtin J, Brownson RC, Alavanja MC. Dietary heterocyclic amines and the risk of lung cancer among Missouri women. Cancer Res. 2000;60(14):3753-6.

98. Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002;11(10 Pt 1):987-92.

99. Guertin KA, Freedman ND, Loftfield E, Graubard BI, Caporaso NE, Sinha R. Coffee consumption and incidence of lung cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Int J Epidemiol. 2016;45(3):929-39.

100. Clark J, You M. Chemoprevention of lung cancer by tea. Mol Nutr Food Res. 2006;50(2):144-51.

101. Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer-Systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2010;65(3):198-204.

102. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9697):1243-51.

103. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. Bol Oficina Sanit Panam. 1968;65(4):281-393.

104. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Principles and practice of screening for disease. 1968(34):1-151.

105. Obuchowski NA, Graham RJ, Baker ME, Powell KA. Ten criteria for effective screening: their application to multislice CT screening for pulmonary and colorectal cancers. AJR Am J Roentgenol. 2001;176(6):1357-62.

106. Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Cerda Mota T. Observation of health technologies after their introduction into clinical practice: a systematic review on data collection instruments. J Eval Clin Pract. 2012;18(6):1163-9.

107. Black WC, Welch HG. Screening for disease. AJR Am J Roentgenol. 1997;168(1):3-11.

108. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst. 2010;102(9):605-13.

109. Mazzone P, Powell CA, Arenberg D, Bach P, Detterbeck F, Gould MK, et al. Components necessary for high-quality lung cancer screening: American College of Chest Physicians and American Thoracic Society Policy Statement. Chest. 2015;147(2):295-303.

110. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. Radiology. 2013;266(1):304-17.

111. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(5):668-84.

112. Kubo T, Lin PJ, Stiller W, Takahashi M, Kauczor HU, Ohno Y, et al. Radiation dose reduction in chest CT: a review. AJR Am J Roentgenol. 2008;190(2):335-43.

113. Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, Dyer DS, Hazelton TR, Leung AN, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). J Thorac Imaging. 2014;29(5):310-6.

114. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. Radiology. 2004;231(1):164-8.

115. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(12):1378-83.

116. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Smith JP, International Early Lung Cancer Action Program I. Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. Ann Intern Med. 2013;158(4):246-52.

117. Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Boffetta P, Smith JP, International Early Lung Cancer I. The impact of the regimen of screening on lung cancer cure: a comparison of I-ELCAP and NLST. Eur J Cancer Prev. 2015;24(3):201-8.

118. Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Smith JP. CT screening for lung cancer: alternative definitions of positive test result based on the national lung screening trial and international early lung cancer action program databases. Radiology. 2014;273(2):591-6.

119. Eisenberg RL, Bankier AA, Boiselle PM. Compliance with Fleischner Society guidelines for management of small lung nodules: a survey of 834 radiologists. Radiology. 2010;255(1):218-24.

120. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging. 2011;11 Spec No A:S79-84.

121. Donnelly EF. Technical parameters and interpretive issues in screening computed tomography scans for lung cancer. J Thorac Imaging. 2012;27(4):224-9.

122. Rampinelli C, Origgi D, Bellomi M. Low-dose CT: technique, reading methods and image interpretation. Cancer Imaging. 2013;12:548-56.

123. Christner JA, Kofler JM, McCollough CH. Estimating effective dose for CT using dose-length product compared with using organ doses: consequences of adopting International Commission on Radiological Protection publication 103 or dual-energy scanning. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(4):881-9.

124. Boucot KR, Weiss W. Is curable lung cancer detected by semiannual screening? Jama. 1973;224(10):1361-5.

125. Lilienfeld A, Archer P, Burnett C, Chamberlain E, Chazin B, Davies D, et al. An evaluation of radiologic and cytologic screening for the early detection of lung cancer: a cooperative pilot study of the American Cancer Society and the Veterans Administration. Cancer Research. 1966;26(10):2083-121.

126. Nash F, Morgan J, Tomkins J. South London Lung Cancer Study. British medical journal. 1968;2(5607):715.

127. Brett GZ. Earlier diagnosis and survival in lung cancer. British Medical Journal. 1969;4(5678):260-2.

128. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. Am Rev Respir Dis. 1984;130(4):561-5.

129. Fontana RS. The Mayo Lung Project: a perspective. Cancer. 2000;8(9 (11 Suppl)):2352-5.

130. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. J Natl Cancer Inst. 2000;92(16):1308-16.

131. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. J Natl Cancer Inst. 2006;98(11):748-56.

132. Melamed MR FB, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest. 1984;86(1):44-53.

133. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. Cancer. 1993;72(5):1573-80.

134. Dominioni L, Poli A, Mantovani W, Rotolo N, Imperatori A. Volunteer effect and compromised randomization in the Mayo Project of screening for lung cancer. Eur J Epidemiol. 2011;26(1):79-80.

135. Dominioni L, Rotolo N, Poli A, Paolucci M, Sessa F, D'Ambrosio V, et al. Self-selection effects in smokers attending lung cancer screening: a 9.5-year population-based cohort study in Varese, Italy. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010;5(4):428-35.

136. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. Cancer. 1986;57(12):2427-37.

137. Kubík AK PD, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. Cancer. 2000;89 (11 Suppl):2363-8.

138. Hocking WG, Hu P, Oken MM, Winslow SD, Kvale PA, Prorok PC, et al. Lung cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. J Natl Cancer Inst. 2010;102(10):722-31.

139. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA. 2011;306(17):1865-73.

140. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology. 1996;201(3):798-802.

141. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet. 1998;351(9111):1242-5.

142. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. Br J Cancer. 2001;84(1):25-32.

143. Nawa T NT, Kusano S, et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: Results of baseline and 1-year follow-up studies. Chest. 2002;122:15-20.

144. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology. 2005;235(1):259-65.

145. McWilliams AM, Mayo JR, Ahn MI, MacDonald SL, Lam SC. Lung cancer screening using multi-slice thin-section computed tomography and autofluorescence bronchoscopy. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2006;1(1):61-8.

146. Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. Radiology. 2002;222(3):773-81.

147. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. Lancet. 2003;362(9384):593-7.

148. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. J Clin Oncol. 2002;20(4):911-20.

149. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA. 2007;297(9):953-61.

150. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. Chest. 2004;126(1):114-21.

151. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. Lung cancer. 2005;47(1):9-15.

152. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. J Natl Cancer Inst. 2010;102(23):1771-9.

153. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(5):542-51.

154. Blanchon T, Lukasiewicz-Hajage E, Lemarie E, Milleron B, Brechot JM, Flahault A, et al. [DEPISCAN--a pilot study to evaluate low dose spiral CT scanning as a screening method for bronchial carcinoma]. Rev Mal Respir. 2002;19(6):701-5.

155. 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;191(10):1166-75.

156. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. Cancer. 2013;119(22):3976-83.

157. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano 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(3):308-15.

158. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for

the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). Int J Cancer. 2007;120(4):868-74.

159. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. Lung cancer. 2006;54(2):177-84.

160. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. Thorax. 2016.

161. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, Vliegenthart R, van Ooijen PM, Peters RB, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):907-16.

162. Yousaf-Khan U, Horeweg N, van der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M, de Koning H. Baseline Characteristics and Mortality Outcomes of Control Group Participants and Eligible Non-Responders in the NELSON Lung Cancer Screening Study. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(5):747-53.

163. Field JK, Smith DL, Duffy S, Cassidy A. The Liverpool Lung Project research protocol. Int J Oncol. 2005;27(6):1633-45.

164. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. Br J Cancer. 2008;98(2):270-6.

165. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whynes 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(2):161-70.

166. Gopal M, Abdullah SE, Grady JJ, Goodwin JS. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010;5(8):1233-9.

167. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. Cancer. 2001;92(1):153-9.

168. New York Early Lung Cancer Action Project I. CT Screening for lung cancer: diagnoses resulting from the New York Early Lung Cancer Action Project. Radiology. 2007;243(1):239-49.

169. Austin JH, Yip R, D'Souza BM, Yankelevitz DF, Henschke CI, International Early Lung Cancer Action Program I. Small-cell carcinoma of the lung detected by CT screening: stage distribution and curability. Lung cancer. 2012;76(3):339-43.

170. Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Reeves AP, Farooqi A, Xu D, et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. Radiology. 2012;263(2):578-83.

171. Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, Yip R, Delancey JO, Foy M. Assessment of lung-cancer mortality reduction from CT Screening. Lung cancer. 2011;71(3):328-32.

172. Huang Y, Xu D, Jirapatnakul A, Reeves AP, Farooqi A, Zhang L, et al. CT- and computer-based features of small hamartomas. Clin Imaging. 2011;35(2):116-22.

173. Shemesh J, Henschke CI, Shaham D, Yip R, Farooqi AO, Cham MD, et al. Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest is predictive of death from cardiovascular disease. Radiology. 2010;257(2):541-8.

174. Zhang L, Yankelevitz DF, Henschke CI, Reeves AP, Vazquez MF, Carter D. Variation in vascular distribution in small lung cancers. Lung cancer. 2010;68(3):389-93.

175. Anderson CM, Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Ostroff JS, Burns DM. Smoking cessation and relapse during a lung cancer screening program. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(12):3476-83.

176. Vazquez M, Carter D, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, Travis WD, et al. Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications. Lung cancer. 2009;64(2):148-54.

177. Carter D, Vazquez M, Flieder DB, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, et al. Comparison of pathologic findings of baseline and annual repeat cancers diagnosed on CT screening. Lung cancer. 2007;56(2):193-9.

178. International Early Lung Cancer Action Program I. Computed tomographic screening for lung cancer: individualising the benefit of the screening. Eur Respir J. 2007;30(5):843-7.

179. Henschke CI, Yankelevitz DF, Miettinen OS, International Early Lung Cancer Action Program I. Computed tomographic screening for lung cancer: the relationship of disease stage to tumor size. Arch Intern Med. 2006;166(3):321-5.

180. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Miettinen OS. Computed tomography screening for lung cancer: prospects of surviving competing causes of death. Clin Lung Cancer. 2006;7(5):323-5.

181. Henschke CI, Lee IJ, Wu N, Farooqi A, Khan A, Yankelevitz D, et al. CT screening for lung cancer: prevalence and incidence of mediastinal masses. Radiology. 2006;239(2):586-90.

182. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, Liang M, Liu Y, Xu DM, et al. CT Screening for Lung Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. Radiology. 2015;277(2):555-64.

183. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. AJR Am J Roentgenol. 2002;178(5):1053-7.

184. Henschke CI, Shaham D, Yankelevitz DF, Kramer A, Kostis WJ, Reeves AP, et al. CT screening for lung cancer: significance of diagnoses in its baseline cycle. Clin Imaging. 2006;30(1):11-5.

185. Libby DM, Wu N, Lee IJ, Farooqi A, Smith JP, Pasmantier MW, et al. CT screening for lung cancer: the value of short-term CT follow-up. Chest. 2006;129(4):1039-42.

186. Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP, Fluture SC, Henschke CI. Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT. Radiology. 2004;231(2):446-52.

187. Reeves AP, Chan AB, Yankelevitz DF, Henschke CI, Kressler B, Kostis WJ. On measuring the change in size of pulmonary nodules. IEEE Trans Med Imaging. 2006;25(4):435-50.

188. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. Radiology. 2000;217(1):251-6.

189. Shemesh J, Henschke CI, Farooqi A, Yip R, Yankelevitz DF, Shaham D, et al. Frequency of coronary artery calcification on low-dose computed tomography screening for lung cancer. Clin Imaging. 2006;30(3):181-5.

190. Henschke CI, Shaham D, Farooqi A, Yankelevitz DF. Computerized tomography screening for lung cancer: new findings and diagnostic work-up. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2003;15(4):397-404.

191. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. The New England journal of medicine. 1993;328(19):1365-71.

192. Hanley JA. Analysis of mortality data from cancer screening studies: looking in the right window. Epidemiology. 2005;16(6):786-90.

193. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening. Chest. 1992;101(4):1013-8.

194. Yankelevitz DF, Kostis WJ, Henschke CI, Heelan RT, Libby DM, Pasmantier MW, et al. Overdiagnosis in chest radiographic screening for lung carcinoma: frequency. Cancer. 2003;97(5):1271-5.

195. Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, Kuroishi T, Ikeda S, Naruke T. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. Comparison between screen-detected and symptom-detected cases. The Japanese Lung Cancer Screening Research Group. Cancer. 1992;69(3):685-92.

196. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. Chest. 2003;124(2):614-21.

197. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.

198. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011;6(2):244-85.

199. Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, Geisinger KR, Asamura H, Brambilla E, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010;5(4):411-4.

200. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, Fukuoka J, Shen SS, Jagirdar J. Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma: evaluation of 1674 cases by tissue microarray. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(2):163-71.

201. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. p40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. Mod Pathol. 2012;25(3):405-15.

202. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now? Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2009;4(6):671-3.

203. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958;53:457-81.

204. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistic arising in its considerations. Cancer Chemother Rep. 1966;50:163-70.

205. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, Pelosi G, Scanagatta P, Paganelli G, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. Lung cancer. 2008;61(3):340-9.

206. Plan Nacional sobre Drogas. Disponible en: www.pnsd.msssi.gob.es. Accedido el 19/04/2017.

207. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, McGregor M, Chung TB, Patsios D, et al. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience. Lung cancer. 2010;67(2):177-83.

208. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. J Clin Oncol. 2013;31(8):1002-8.

209. NCCN - National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf. Accedido el 19/04/2017.

210. Pinsky PF. Assessing the benefits and harms of low-dose computed tomography screening for lung cancer. Lung cancer management. 2014;3(6):491-8.

211. LLP - Liverpool Lung Project. Disponible en: http://www.mylungrisk.org. Accedido el 19/04/2017.

212. Raji OY, Duffy SW, Agbaje OF, Baker SG, Christiani DC, Cassidy A, et al. Predictive accuracy of the Liverpool Lung Project risk model for stratifying patients for computed tomography screening for lung cancer: a case-control and cohort validation study. Ann Intern Med. 2012;157(4):242-50.

213. Calabro E, Randi G, La Vecchia C, Sverzellati N, Marchiano A, Villani M, et al. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programmes. Eur Respir J. 2010;35(1):146-51.

214. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. The New England journal of medicine. 2013;369(3):245-54.

215. Lung Cancer Risk Calculators. Disponible en: http://brocku.ca/lung-cancer-risk-calculator. Accedido el 19/04/2017.

216. Tammemagi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. The New England journal of medicine. 2013;368(8):728-36.

217. Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, Silvestri GA, Kvale PA, Riley TL, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. PLoS Med. 2014;11(12):e1001764.

218. 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. The New England journal of medicine. 2013;369(10):910-9.

219. Lung Cancer Screening Decision Tool. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Disponible en: http://www.nomograms.mskcc.org/Lung/Screening.aspx. Accedido el 19/04/2017.

220. Silva M, Pastorino U, Sverzellati N. Lung cancer screening with low-dose CT in Europe: strength and weakness of diverse independent screening trials. Clinical radiology. 2017;72(5):389-400.

221. Henschke CI, Li K, Yip R, Salvatore M, Yankelevitz DF. The importance of the regimen of screening in maximizing the benefit and minimizing the harms. Ann Transl Med. 2016;4(8):153.

222. Yankelevitz DF, Henschke CI. Advancing and sharing the knowledge base of CT screening for lung cancer. Ann Transl Med. 2016;4(8):154.

223. Diederich S, Thomas M, Semik M, Lenzen H, Roos N, Weber A, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. Eur Radiol. 2004;14(4):691-702.

224. Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. Br J Cancer. 2008;98(10):1602-7.

225. de Koning HJ, Yousaf-Khan U. MS15.02 NELSON Emerging Data. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(9):S66-S172.

226. Tabar L, Vitak B, Yen MF, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Number needed to screen: lives saved over 20 years of follow-up in mammographic screening. Journal of medical screening. 2004;11(3):126-9.

227. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. Ann Oncol. 2002;13(7):1087-93.

228. Sagerup CM, Smastuen M, Johannesen TB, Helland A, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases. Thorax. 2011;66(4):301-7.

229. Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: a population-based study. Eur J Surg Oncol. 2007;33(6):763-8.

230. Kaneda H, Nakano T, Taniguchi Y, Saito T, Konobu T, Saito Y. A decrease in the size of ground glass nodules may indicate the optimal timing for curative surgery. Lung cancer. 2014;85(2):213-7.

231. de Hoop B, Gietema H, van de Vorst S, Murphy K, van Klaveren RJ, Prokop M. Pulmonary ground-glass nodules: increase in mass as an early indicator of growth. Radiology. 2010;255(1):199-206.

232. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. The Lancet Oncology. 2014;15(12):1342-50.

233. Bellomi M, Rampinelli C, De Fiori E, Preda L, Veronesi G. Lung cancer screening update. Cancer Imaging. 2009;9 Spec No A:S122-5.

234. Cervera Deval J, Sentis Criville M, Zulueta JJ. [Overdiagnosis in cancer screening]. Radiologia. 2015;57(3):188-92.

235. Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemagi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. JAMA Intern Med. 2014;174(2):269-74.

236. Henschke CI, Yankelevitz DF. CT screening for lung cancer: update 2007. Oncologist. 2008;13(1):65-78.

237. Diederich S, Lenzen H. Radiation exposure associated with imaging of the chest: comparison of different radiographic and computed tomography techniques. Cancer. 2000;89(11 Suppl):2457-60.

238. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e78S-92S.

239. Medicine. AAoPi. AAPM Position Statement on Radiation Risks from Medical Imaging Procedures. Policy PP 25-A. Disponible en: https://www.aapm.org/org/policies/details.asp?id=318&type=PP. Accedido el 19/04/20172011.

240. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer in the National Lung Screening Trial: a cost-effectiveness analysis. J Thorac Imaging. 2015;30(2):79-87.

241. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Th Scholten E, Prokop M, de Koning HJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). Br J Cancer. 2010;102(1):27-34.

242. Nguyen XV, Davies L, Eastwood JD, Hoang JK. Extrapulmonary Findings and Malignancies in Participants Screened With Chest CT in the National Lung Screening Trial. J Am Coll Radiol. 2017;14(3):324-30.