

Revisión

# Cribado de cáncer de pulmón con tomografía axial computarizada de baja dosis de radiación

Screening of lung cancer with low radiation dose computed axial tomography

**Dra. Jessica Gonzalez** **RESUMEN**  
Neumólogo

**Dr. Juan P. de-Torres**  
Neumólogo

El cáncer de pulmón (CP) es la causa de muerte por enfermedad maligna más frecuente. Al momento del diagnóstico, solo el 15% de los pacientes con cáncer de pulmón continúan con vida tras 5 años porque este se realiza habitualmente en estadios avanzados. El cribado de CP con tomografía axial computarizada de baja dosis (TCBD) se ha propuesto como una estrategia para reducir la mortalidad mediante su detección precoz y tratamiento temprano. Es bien conocida la relación entre el tabaco y el CP, siendo el 90% de estos cánceres atribuidos a la exposición activa o pasiva al humo del cigarrillo. Entre los factores de riesgo (FR) más importantes pero infra reconocidos, está la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Recientemente, el uso de la TCBD ha permitido identificar a el enfisema pulmonar como otro importante FR. La asociación entre estas dos enfermedades (EPOC y enfisema) potencia el riesgo de desarrollar CP, lo que convierte a los fumadores con estas patologías en dianas ideales para los programas de cribado. Sin embargo, el equilibrio entre el beneficio y el daño ocasionado por el cribado ha generado un intenso debate, por lo que el desafío se sitúa en mejorar los criterios de inclusión de los programas de cribado, minimizando el número de falsos positivos y el sobre diagnóstico.

Esta revisión pretende destacar los puntos más importantes sobre el cribado de cáncer de pulmón y realizar algunas recomendaciones para su puesta en marcha.

**Palabras claves:** Cáncer de pulmón. Cribado. TAC.

## ABSTRACT

Lung cancer (PC) is the cause of death due to more frequent malignant disease. At the time of diagnosis, only 15% of patients with lung cancer remain alive after 5 years because this is usually done in advanced stages. CP Screening with Computed Low-dose Axial Tomography (BDT) has been proposed as a strategy to reduce mortality through early detection and early treatment. The relationship between smoking and CP is well known, with 90% of these cancers attributed to active or passive exposure to cigarette smoke. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the most important but underrecognized risk factor (RF). Recently, the use of BDT has allowed lung emphysema to be identified as another major FR. The association between these two diseases (COPD and emphysema) increases the risk of developing COP, which makes smokers with these pathologies an ideal target for screening programs. However, the balance between benefit and damage caused by screening has generated intense debate, so the challenge lies in improving the criteria for inclusion of screening programs, minimizing the number of false positives and over-diagnosis.

This review aims to highlight the most important points about lung cancer screening and make some recommendations for its implementation.

**Key words:** Lung cancer. Screening. TAC

**Recibido:** 18/11/16 - **Aceptado:** 15/2/17

**Departamento e Institución responsables:** Departamento de Neumología. Clínica Universidad de Navarra. España.

**Correspondencia:** Dr. Juan P. de- Torres. Av. Pío XII, 36. Pamplona. 31200. España. E-mail: jupa65@hotmail.com

## Introducción

El CP es la causa de muerte por enfermedad maligna más frecuente, con más muertes que por cáncer de colon, mama y próstata juntos <sup>(1,2)</sup>, hecho vinculado habitualmente al diagnóstico tardío del mismo <sup>(3)</sup>. Es bien conocida la relación entre el tabaco y el CP <sup>(4)</sup>, entre los factores de riesgo más importantes esta la EPOC y el enfisema <sup>(5 - 8)</sup>. La asociación entre estas dos enfermedades (EPOC y enfisema) potencia el riesgo de desarrollar CP <sup>(9)</sup>.

La mortalidad por CP no ha variado en las últimas décadas, alcanzando 1,3 millones de muertes cada año, lo que representa un 28% del total de muertes por cáncer en el mundo, hecho vinculado habitualmente al diagnóstico tardío <sup>(10,11)</sup>. De hecho, se estima que en el año 2030 el CP seguirá siendo una de las principales causas de muerte, debido fundamentalmente a su diagnóstico en estadios avanzados <sup>(12)</sup>. Por este motivo, resulta crucial centrar los esfuerzos en su detección precoz para conseguir mejorar su supervivencia.

Para abordar este problema, hace algunos años se realizaron estudios que utilizaron la radiografía convencional (RxTx), en ocasiones combinada con citología de esputo, para el cribado de CP, no logrando una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por CP <sup>(13)</sup>. Tras ello y con el desarrollo de la tecnología de imagen, se introdujo el uso de la TCBD, lo que dio lugar al inicio de estudios controlados y no controlados que ofrecen resultados prometedores.

	Tamaño muestral Reclutamiento		Seguimiento (años)	Comparación	Historia tabáquica	Cese tabáquico	Edad	Intervalo decribado
<b>NLST (USA, 2002)</b>	53454	Voluntarios	6.4*	TCBD vs RxTx (D)	>30 paquetes - años	<15 años	55-74	3 rondas anuales de cribado
<b>NELSON (Netherlands/ Belgium, 2004)</b>	15822	Registro de población	7.4*	TCBD vs no cribado (V)	≥15 cigarrillos día por ≥25 años o ≥10 cigarrillos por día por ≥30 años	≤10 años	50-75	4 rondas de cribado con diferentes intervalos: 1año, 2 años, y 2-5 años
<b>DLCST (Denmark, 2004)</b>	4104	Voluntarios	9.8*	TCBD vs no cribado (V)	≥20 paquetes-años	≤10 años	50-70	5 rondas anuales
<b>MILD (Italy, 2000 and 2005)</b>	1035 (piloto) y 4099 (estudio principal)	Voluntarios	4.4*	TCBD vs no cribado (V)	≥20 paquetes-años	≤10 años	≥49	5 rondas anuales vs 3 rondas bienales
<b>ULKS (UK, 2011-12)</b>	4055	Registro de población	• •	TCBD vs no cribado (V)	Riesgo predicho de ≥5% de CP dentro de 5 años y riesgo a 5 años de CP.	≤10 años	50-75	1 rondade cribado
<b>LUSI (Germany, 2007)</b>	4052	Población	3-6.5	TCBD vs no cribado (D)	≥15 cigarrillos día por ≥25 años o ≥10 cigarrillos por día por ≥30 años	≤10 años	50-69	4 rondas de cribado anuales
<b>ITALUNG (Italy, 2003)</b>	3206	Médicos generales	6	TCBD vs no cribado (D)	≥20 paquetes-años	≤10 años	55-69	4 rondas de cribado anuales
<b>DANTE (Italy, 2005)</b>	2450	Voluntarios	8.4	TCBD vs revisión clínica (D)	≥20 paquetes-años	<10 años	60-74	4 rondas de cribado anuales

D: diámetro; V: volumen; \*Mediana

Tabla 1: ensayos controlados y aleatorizados de cribado de cáncer de pulmón

En el año 2006 la publicación de los resultados del estudio I-ELCAP (International Early Lung Cancer Action Program) <sup>(14)</sup> mostró que un 85% de los CP cribados fueron detectados en estadio I y por lo tanto con posibilidades de curación, sugiriendo por primera vez la potencial utilidad de esta técnica en el cribado.

Posteriormente en noviembre de 2011, el estudio National Lung Cancer Screening Trial (NLST) <sup>(15)</sup> del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos mostró una reducción de al menos un 20% en la mortalidad por CP, mediante el cribado con TCBD vs. RxTx convencional. Además

mostró que se producía una reducción adicional de un 6,7% en la mortalidad por cualquier causa en los participantes del mismo que realizaron un TCBD.

A partir de entonces, varias asociaciones médicas <sup>(16)</sup> adoptaron en sus guías los criterios de inclusión de este último estudio para la implementación masiva del cribado de CP. En Diciembre de 2013 la USPSTF (United States Preventive Services Task Force)<sup>(17, 18)</sup> recomendó el cribado anual mediante TCBD en pacientes de alto riesgo que cumplían los criterios de inclusión del estudio NLST: hombres y mujeres de entre 55-80 años, fumadores actuales o que lo hayan abandonado en los 15 años previos o con una historia tabáquica de al menos 30 paquetes-año.

La aplicación de esta recomendación y sus criterios implicaría el cribado de unos 10 millones de personas solo en los Estados Unidos, con una elevada tasa de falsos positivos y un importante número de sobre diagnósticos <sup>(15)</sup>. Este hecho genera una importante controversia acerca de los criterios de inclusión utilizados y por ello, en los últimos años, se han propuesto otros factores de riesgo como es la EPOC y el enfisema que permitirían realizar un cribado de CP más eficiente y coste efectivo.

## Beneficios del cribado de CP

### a) Reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón

Los datos publicados del estudio NLST mostraron una reducción de un 20% de la mortalidad por CP ([RR] 0,80; 95% CI 0,73-0,93) en comparación con el cribado con RxTx <sup>(15)</sup>. Modelos predictivos utilizando estos datos sugieren que se podrían prevenir más de 12000 muertes por CP cada año con la realización del cribado <sup>(15, 18, 19)</sup>.

Algunos de los resultados obtenidos de los estudios europeos son conflictivos debido en gran parte a problemas en el diseño de los mismos, fundamentalmente vinculados al número de participantes. Solamente un análisis post-hoc, analizando subgrupos y centrándose en individuos de alto riesgo, ha obtenido resultados favorables pero estadísticamente no significativos <sup>(20)</sup>. Actualmente se están llevando a cabo un meta-análisis reuniendo varios estudios europeos (n=38793; NELSON: Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial, DLCST: the Danish randomized lung cancer CT screening trial, ITALUNG: Italian Lung proyect, MILD: Multicentric Italian Lung Detection, DANTE: Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays, UKLS: U.K. Lung Cancer Screening Trial), unificando previamente criterios de aleatorización, seguimiento y enmascaramiento para poder garantizar la calidad de los resultados.

Los resultados del estudio NELSON son tan esperados, ya que este estudio sí tendría la suficiente potencia estadística para detectar al menos una reducción de la mortalidad por CP del 25%. Antes de extrapolar los resultados europeos debemos tener en cuenta que los potenciales efectos del cribado son diferentes en Europa que en EE.UU. Por lo tanto los resultados de los estudios europeos sólo serían extrapolables a poblaciones europeas.

Con las recomendaciones realizadas por la USPSTF, sería posible detectar el 50.5% de los CP en estadios tempranos (I-II) mediante TCBD. Para evitar una muerte por CP, el número necesario para cribar sería de 575 individuos, alcanzando una reducción de mortalidad específica por CP del 14% y 5250 años de vida ganados por cada 100000 personas <sup>(18)</sup>. Aunque los estudios mencionados anteriormente tienen poca potencia estadística para ver una reducción global de la mortalidad, estudios predictivos sugieren un promedio de 10 años de vida ganados por cada muerte por CP evitada <sup>(18)</sup>.

### b) Coste efectividad

Revisiones sistemáticas recientes indican que el efecto coste-efectivo estimado del cribado de CP con TCBD se encuentra entre 18.452y 66.480 dólares (USD) por año de vida ganado y entre 27.756a 243.077 USD por año de vida ganado ajustado por la calidad de vida (QALY o AVAC) <sup>(21, 22)</sup>.

El estudio NLST ha estimado entorno a 52.000 USD por año de vida ganado y 81.000 USD por QALY ganado <sup>(23)</sup>. En Europa el United Kingdom Lung Cancer Screening trial (UKLS) ha estimado un ratio de coste efectividad de 8466 £ por QALY ganado (95% CI 5542-12569) basándose en los resultados de la ronda basal <sup>(24)</sup>. Sin embargo, el umbral para considerar coste efectivo un programa de cribado de cáncer varía entre países.

Esta variabilidad es lo que genera incertidumbre en la aceptación del cribado de CP en muchos países de la Unión Europea. No obstante, el factor coste efectividad depende claramente

del riesgo de CP de la población cribada, siendo necesaria la aplicación de modelos predictivos de riesgo individual o una selección más exhaustiva de la población a cribar. Teniendo en cuenta estos dos factores, parece plausible implementar un programa de cribado de CP en Europa con la utilización de criterios de selección de aquellos pacientes de mayor riesgo.

## Riesgos del cribado de CP

### a) Radiación

Un paciente que participa en el programa de cribado anual de CP puede requerir alrededor de unos 25 TCBD a lo largo de su vida, aunque esta cifra puede aumentar si requiere procedimientos adicionales.

Sin embargo, en el estudio NLST, los individuos cribados recibieron de promedio 8 mSv en un período de 3 años, que potencialmente podría causar 1 muerte por cáncer secundario a radiación por cada 2500 individuos cribados en un período de unos 10-20 años <sup>(25)</sup>. Lamentablemente estos datos relativos a los efectos secundarios de la radiación son extrapolados de poblaciones expuestas a radiación ionizante de las bombas atómicas y no de programas de cribado con TCBD. Por lo tanto se necesitan datos específicos sobre estos programas para determinar con exactitud el potencial daño a producir.

Como elemento importante a destacar, recientes avances en las técnicas de imagen mediante TCBD indican que se conseguirá reducir la dosis de radiación por TCBD al nivel del de una RxTx.

### b) Falsos positivos

Los falsos positivos (FP) son el punto más atacado dentro de cualquier programa de cribado de cáncer ya que pueden dar lugar a procedimientos invasivos innecesarios, conllevando un potencial riesgo de complicaciones innecesarias, con el consiguiente incremento del gasto de salud pública.

En el estudio NLST un 39% de los participantes recibieron al menos un resultado positivo (la mayoría de ellos sólo por tener un nódulo >4mm) en las tres rondas de cribado anuales realizadas. De estos, un 96.4% resultaron ser FP, de los cuales un 72.1% requirieron valoración por parte de un neumólogo para indicar el resto de procedimientos. Al final, un 23.3% de todos los TCBD en el estudio NLST resultaron tener un FP verdadero y solo un 3.6% de los TCBD con diagnóstico final de CP. Sólo un 2.7% de los participantes que habían tenido un resultado como FP tuvieron complicaciones tras la realización de procedimientos <sup>(15,25,26)</sup>.

La clave parece estar en el protocolo de manejo de los nódulos pulmonares encontrados. Por ejemplo, el estudio NELSON, que realiza medición de volumen de los mismos (frente a NLST que utiliza medición del diámetro) y usa el término de "resultado indeterminado", presenta una menor tasa de FP (1.2%) <sup>(27, 28)</sup>. Dicho término, conlleva a repetir un nuevo TCBD en el plazo de 6 semanas a 3 meses para examinar cambios en el volumen del nódulo (crecimiento). Los resultados sugieren que este enfoque es el más adecuado para reducir la tasa de FP y la necesidad de procedimientos invasivos. Sin embargo, no existe un método que reduzca los FP sin reducir al mismo tiempo la sensibilidad para la detección del CP, siendo necesarios estudios más exhaustivos que nos permitan poder realizarlo.

En este sentido, en 2014 la Lung RADS (American College of Radiology; Reston, VA, USA) estandarizó los métodos de lectura, escritura de los informes y manejo de nódulos pulmonares, facilitando así la monitorización de dichos nódulos. Se incrementó el umbral respecto al protocolo de NLST de 4 a 6 mm para considerar un resultado como positivo en la ronda basal y para el crecimiento de nódulos preexistentes <sup>(29)</sup>. El análisis retrospectivo de los datos de NLST indica que utilizando los criterios de Lung RADS se podría haber disminuido la tasa de FP en la ronda basal de un 26.6% a un 12.8% y de un 21.8% a un 5.3% en las rondas de seguimiento, a costa de una disminución de la sensibilidad (ronda basal: 93.5% vs 89.9%; rondas de incidencia: 93.8% vs 78.6%) <sup>(29)</sup>.

El estudio NELSON presenta un enfoque basado en el tamaño y el crecimiento de los nódulos que pretende reducir la tasa de FP. Únicamente los pacientes que presenten nódulos de 100- 300 mm<sup>3</sup> o 5-10 mm de diámetro son candidatos a calcular el tiempo de duplicación. Aquellos que presenten un tiempo de duplicación <600 días requieren estudios complementarios. Nódulos >300 mm<sup>3</sup> o 10 mm de diámetros requieren estudios inmediatos debido a la alta probabilidad de CP (>16.9% y >15.2% respectivamente) <sup>(30)</sup>.

En este sentido, se ha visto que la sensibilidad y el valor predictivo negativo son similares entre los protocolos basados en medición de volumen (y tiempo de duplicación de volumen) frente a los que miden el diámetro (90.9% vs 90%) pero se encuentra una mayor especificidad (94.9% vs 90%) y valor predictivo positivo (14.4 vs 7.9%) en los protocolos basados en la medición de volumen <sup>(31)</sup>. Así, en el 2015 la sociedad torácica británica actualizó sus guías del manejo de nódulos pulmonares con ambos protocolos (tamaño, volumen o tiempo de duplicación de volumen) <sup>(32)</sup>.

### c) Sobre diagnóstico y sobre tratamiento

El sobre diagnóstico del CP se refiere a aquel CP diagnosticado mediante cribado que de otra manera nunca hubiera sido detectado clínicamente. Sus consecuencias son procedimientos y tratamientos innecesarios, con sus efectos negativos tanto a nivel físico, psicológico y de sobrecostes de la salud pública.

Analizando el estudio NLST se observó que el 18.5% de todos los CP detectados se pueden considerar como sobre diagnosticados <sup>(33)</sup>. Estimaciones de modelos de simulación <sup>(34)</sup> sugieren que, en general, un 8.6% de los CP detectados mediante TCBD son sobre diagnosticados. Asimismo se estima que siguiendo las recomendaciones de la USPSTF, entorno al 9.9% de todos los CP detectados mediante el cribado serían sobre diagnóstico, lo cual es una cifra relativamente baja en comparación con otros programas de cribado <sup>(35)</sup>.

### Abordaje del problema y revisión de los criterios de inclusión

Resulta evidente la necesidad de revisar los criterios de inclusión de pacientes de alto riesgo que se puedan beneficiar del cribado de CP para mejorar el riesgo beneficio y el coste efectividad del cribado. Para ello, es necesario estudiar a fondo los FR que contribuyan al desarrollo del CP.

Ya en los años 80 se describió la presencia de la obstrucción al flujo aéreo como un FR para el desarrollo de CP <sup>(36)</sup>. Desde entonces múltiples cohortes han estudiado esta asociación, demostrando un aumento de 2 a 4 veces mayor en pacientes con EPOC de desarrollar CP <sup>(6,9,37,38)</sup>. Esta asociación ha sido confirmada en un reciente meta-análisis donde se comparó el quintil alto de función pulmonar (FEV1 >100%) con el quintil bajo (FEV1 <70%), estando este último asociado a 2 y 4 veces más riesgo de padecer CP en hombres y mujeres respectivamente <sup>(39)</sup>.

Asimismo, el desarrollo del TCBD ha permitido estudiar la presencia de enfisema en fumadores. De Torres y cols. describieron que los pacientes que presentaban enfisema visualmente detectado en el TAC, tenían 3 veces más riesgo de padecer CP que aquellos que no lo presentaban <sup>(6)</sup>. De hecho, incluso en aquellos sin obstrucción bronquial el riesgo era 4 veces mayor (RR: 4.33; 95% CI: 1.04-18.16).

Es destacable que cuando se incluyó en un mismo modelo de regresión simple el enfisema y la obstrucción bronquial, solamente el enfisema permanecía como factor de riesgo independiente para CP, pudiendo ser que parte del riesgo atribuido a la EPOC fuera por la presencia de enfisema per se. De manera llamativa, en la cohorte de cribado de CP de Pittsburg (Pittsburg Lung Screening; PLuSS) se obtuvieron resultados similares (RR:3.56; 95% CI: 2.21-5.73), manteniéndose también significativo en el análisis ajustado por otros factores de riesgo importantes (9), validando externamente los resultados de De Torres y cols.

Merece la pena destacar que el riesgo de CP es mayor si ambas, la EPOC y el enfisema, coexisten. En el estudio de De Torres y cols. la densidad de incidencia del CP por 1000 personas en el seguimiento fue 2 veces mayor en los participantes que presentaban ambas enfermedades en comparación con los que padecían una únicamente <sup>(6)</sup>. En PLuSS, para el mismo grado de obstrucción la presencia de enfisema incrementaba el riesgo relativo de padecer CP ente 2 y 4 veces <sup>(9)</sup>.

Considerando la amplia evidencia hasta el momento que sitúa a la EPOC y al enfisema como principales FR para el desarrollo de CP no es extraño que sean propuestos como criterios de selección para la selección de pacientes de alto riesgo.

En este sentido las guías de la Asociación Americana de Cirugía Torácica <sup>(40)</sup> y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <sup>(41)</sup> modificaron sus recomendaciones incluyendo a pacientes con menor historia tabáquica pero con otros factores de riesgo importantes como la EPOC. En el mismo sentido, Sánchez y cols <sup>(42)</sup>, propusieron complementar los criterios de selección del estudio NLST con la inclusión del enfisema determinado visualmente en la cohorte de cribado de CP en Pamplona (P-ELCAP) y validarlo en otra similar americana (PLuSS). En estas

dos cohortes únicamente el 36% y el 59% de sus participantes reunían los criterios de inclusión del NLST respectivamente, significando que se perdían un 39% y 20% respectivamente, de los diagnósticos de CP en las mismas. Al incluir la presencia del enfisema en el TCBD se consiguió aumentar la tasa de detección de CP en al menos un 70% y disminuir la del número de individuos necesarios para cribar en un año, remarcando la importancia de la inclusión del enfisema en la selección de individuos de alto riesgo.

Recientemente se ha propuesto y validado un score de cribado de CP para identificar pacientes con EPOC de alto riesgo (LUCSS) en 2 cohortes de cribado de CP: de España (P-IELCAP) y Estados Unidos (PLuSS) <sup>(43)</sup>. Este score incluye la edad, el índice de masa corporal, el índice paquetes-año y la presencia de enfisema visual en el TCBD (Tabla 2).

Variable	Puntos asignados
IMC<25Kg/m <sup>2</sup>	1
IPA>60	2
Edad>60 años	3
Presencia de enfisema en TCBD	4
Total	10

IMC, índice de masa corporal; IPA, índice paquetes-año; TCBD, Tomografía axial computarizada de baja dosis de radiación; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2: Índice de cribado de cáncer de pulmón en EPOC (LUCSS)

Dependiendo del puntaje final los pacientes se clasificaron en 2 categorías: bajo riesgo (0-6 puntos) o alto riesgo ( $\geq 7$  puntos). Este último grupo mostraba un riesgo de diagnóstico de CP 3 veces superior al grupo de bajo riesgo (RR: 3.5; 95% CI: 1.7-7.1). Teniendo en cuenta que a muchos pacientes con EPOC no se les realiza TCBD y no se puede confirmar el enfisema, los mismos autores han propuesto también una versión modificada del anterior índice sustituyendo al enfisema por la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) <sup>(44)</sup> (Tabla 3).

Variable	Puntos asignados
IMC<25Kg/m <sup>2</sup>	1.5
IPA>60	1
Edad>60 años	2.5
DLCO<60%	3
Total	8

IMC, índice de masa corporal; IPA, índice paquetes-año; DLCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 3: índice modificado de cribado de cáncer de pulmón en EPOC (LUCSS-DLCO)

En este nuevo score (llamado EPOC-LUCSS-DLCO) se clasifican los pacientes en bajo riesgo (0-3 puntos) y alto riesgo (3.5-8 puntos). Este último grupo muestra un incremento de muerte por CP de 2.4 veces comparado con el grupo de bajo riesgo (95% CI: 2.0-2.7). Estos resultados no significan que los pacientes categorizados como bajo riesgo no deban ser incluidos en los programas de cribado, ya que siguen mostrando un riesgo aumentado en comparación con fumadores sanos (de entre 2-3 veces superior). Debe establecerse en futuros estudios el manejo específico de estos pacientes, quizá con un régimen diferente en la frecuencia de realización del TCBD.

## Conclusión

La mortalidad por CP lamentablemente ha permanecido elevada durante décadas. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la aplicación de técnicas de cribado con TCBD podría contribuir a una reducción significativa en la mortalidad, gracias al diagnóstico del mismo en estadios potencialmente curativos. Basándose en varias cohortes americanas y europeas se han analizado varios elementos clave, tales como los beneficios, los daños y el ratio coste-efectividad, proponiendo una serie de recomendaciones generales de criterios de inclusión y manejo de los hallazgos en el TCBD. Sin embargo, la significativa tasa de FP, hacen que resulte necesario desarrollar más estudios que identifiquen la población de riesgo para un cribado más efectivo. Por ello, está justificado el diagnóstico de obstrucción de la vía aérea y enfisema en los participantes de programas de cribado que permitiría seleccionar mejor los candidatos de mayor riesgo.

En conclusión, el cribado de CP mediante TCBD está llamado a ser un elemento clave en la reducción de la mortalidad por CP. Todavía se debe determinar específicamente en cada sistema médico de qué manera se debe implantar.



## Bibliografía

- 1- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963):117-712.
- 2- Spiro SG, Silvestri GA. One Hundred Years of Lung Cancer. [Internet]. *Am J Respir Crit Care Med* . 2005 [consulted 01/04/2016]; 172(5):523-9. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200504-531OE>
- 3- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [Internet]. *CA Cancer J Clin* 2015 [consulted 01/04/2016]; 65(1):5-29. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21254>
- 4- United State, Department of Health and Human Services, Public Health Service. The Health Consequences of Smoking 50 Years of Progress: a Report of the Surgeon General. Atlanta: CD, 2014.
- 5- Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways Obstruction and the Risk for Lung Cancer[Internet]. *Ann Intern Med* . 1987[consulted 01/04/2016] ;106(4):512-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-106-4-512>.
- 6- de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest [Internet] *Chest*. 2007 [consulted 01/04/2016]; 132(6):1932-8. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1085589>
- 7- Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, Reilly JJ, Sciruba FC, Weissfeld JL. Quantitative Computed Tomography Analysis , Airflow Obstruction , and Lung Cancer in the Pittsburgh Lung Screening Study [Internet] *J Thorac Oncol*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2011 [consulted 01/04/2016]; 6(7):1200-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318219aa93>
- 8- Zulueta JJ. Emphysema Scores Predict Death From COPD and Lung Cancer. [Internet] *Chest J*. 2012 [consulted 01/04/2016]; 141(5):1216. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?doi=10.1378/chest.11-0101>
- 9- Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):738-44.
- 10- Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, Onn A, Peled N. Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography [Internet]. *Eur Respir J*. 2014 [consulted 01/04/2016]; 44(1):217-38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24525442>
- 11- 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.
- 12- Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 [Internet]. *PLoS Med*. 2006 [consulted 01/04/2016];3(11):e442. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pmed.0030442>
- 13- Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church T, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1865-73.
- 14- International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1763-71.
- 15- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
- 16- Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):30-54
- 17- Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 17;159(6):411-20.
- 18- 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.

- 19- Ma J, Ward EM, Smith R, Jemal A. Annual Number of Lung Cancer Deaths Potentially Avertable by Screening in the United States. *Cancer*. 2013;119(7):1381-5.
- 20- Wille MMW, 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.
- 21- Raymakers AJN, Mayo J, Lam S, FitzGerald JM, Whitehurst DGT, Lynd LD. Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Strategies Using Low-Dose Computed Tomography: a Systematic Review [Internet]. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016[consulted 01/04/2016];14(4):409–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40258-016-0226-5>
- 22- Puggina A, Broumas A, Ricciardi W, Boccia S. Cost-effectiveness of screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic literature review [Internet]. *Eur J Public Health* . 2016 [consulted 01/04/2016];26(1):168-175. Available from: <http://eurpub.oxfordjournals.org/content/26/1/168.abstract>
- 23- Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1793-802. doi: 10.1056/NEJMoa1312547.
- 24- 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 Feb;71(2):161-70.
- 25- Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry D a, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012; 307(22):2418–29.
- 26- National Lung Screening Trial Research Team. 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. doi: 10.1148/radiol.10091808.
- 27- 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.
- 28- Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers J-W, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax*. 2017;72(1):48-56. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208655.
- 29- Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*. 2015;162(7):485-91. doi: 10.7326/M14-2086.
- 30- Gierada DS, Pinsky P, Nath H, Chiles C, Duan F, Aberle DR. Projected Outcomes Using Different Nodule Sizes to Define a Positive CT Lung Cancer Screening Examination. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(11).
- 31- 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. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1332-41. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70389-4
- 32- Baldwin DR, Callister ME; Guideline Development Group. *Thorax*. 2015;70(8):794-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207221.
- 33- Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. 2014 Feb 1;174(2):269-74. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12738.
- 34- ten Haaf K, de Koning HJ. Overdiagnosis in lung cancer screening: why modelling is essential. *J Epidemiol Community Heal* [Internet]. 2015 Nov 1;69(11):1035–9. Available from: <http://jech.bmj.com/content/69/11/1035.short>
- 35- Tammemägi MC. Application of risk prediction models to lung cancer screening: a review. *J Thorac Imaging*. 2015 Mar;30(2):88-100. doi: 10.1097/RTI.0000000000000142.
- 36- Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med*. 1986; 105(4):503-7.
- 37- Maldonado F, Bartholmai BJ, Swensen SJ, Midthun DE, Decker P a, Jett JR. Are airflow obstruction and radiographic evidence of emphysema risk factors for lung cancer? A nested case-control study using quantitative emphysema analysis. *Chest*. 2010; 138(6):1295–302.



- 38- Lowry KP, Gazelle GS, Gilmore ME, Johanson C, Munshi V, Choi SE, et al. Personalizing annual lung cancer screening for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A decision analysis. *Cancer*. 2015 May 15;121(10):1556-62. doi: 10.1002/cncr.29225.
- 39- Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis[Internet]. *Thorax*. 2005[consulted 01/04/2016]; 60(7):570-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1747470/pdf/v060p00570.pdf>
- 40- Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM, 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 J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jul;144(1):33-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.060.
- 41- Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening. *Thorac Surg Clin*. 2015 May;25(2):185-97. doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.12.003
- 42- Sanchez-Salcedo P, Wilson DO, De-Torres JP, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Improving Selection Criteria for Lung Cancer Screening: the Potential Role of Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(8):924-31.
- 43- 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 Feb 1;191(3):285-91. doi: 10.1164/rccm.201407-1210OC.
- 44- de-Torres JP, Marín 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 Apr;149(4):936-42. doi: 10.1378/chest.15-1868.