

## ¿Es el momento de poner en marcha un programa de cribado poblacional de cáncer de pulmón con TC de baja dosis?



**Gorka Bastarrika Alemañ**  
Radiólogo  
Sunnybrook Health Sciences Centre  
Toronto (Canadá)



**Luis M. Seijo Maceiras**  
Neumólogo  
IIS-Fundación Jiménez Díaz-CIBERES



**Manuel Vilches Pacheco**  
Radiofísico  
Instituto de Medicina Oncológica y  
Molecular de Asturias



**Alfonso Calzado Cantera**  
Profesor Titular  
Universidad Complutense de Madrid

En este debate intervienen, por orden alfabético, Gorka Bastarrika Alemañ, Luis M. Seijo Maceiras, Manuel Vilches Pacheco y Alfonso Calzado Cantera.

Gorka Bastarrika es Licenciado en Medicina y Cirugía y Doctor en Medicina por la Universidad de Navarra, Pamplona. Actualmente es Profesor Asociado de la Universidad de Toronto y trabaja en la División de Imagen Cardiorotárica de Sunnybrook Health Sciences Centre, donde es jefe de sección de Cardio-Resonancia Magnética. Sus áreas de interés son el cáncer de pulmón, su detección precoz, y la imagen cardíaca no invasiva.

Luis Seijo Maceiras es Doctor en Medicina por la Universidad de Pennsylvania. Especialista en medicina interna, neumología y cuidados intensivos por la Universidad de Pennsylvania en Filadelfia, EEUU hasta el 2001. Colaborador clínico, profesor asociado, subdirector del departamento y tutor de residentes en el departamento de neumología de la Clínica Universidad de Navarra hasta el 2011. Actualmente adjunto y tutor de residentes en el departamento de neumología de la Fundación Jiménez Díaz. Secretario del área de técnicas y trasplante de la SEPAR hasta mayo del 2014 y miembro del grupo de trabajo de cáncer de pulmón de Neumomadrid y CIBERES.

Manuel Vilches Pacheco es Especialista en Radiofísica Hospitalaria con 22 años de experiencia en el sistema sanitario público de Andalucía y en la actualidad Jefe del Servicio de Radiofísica Hospitalaria y Protección Radiológica del Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias. Doctor en Ciencias Físicas por la Universidad de Granada y Experto Universitario en Protección Radiológica por la Universidad Complutense, ha desarrollado su actividad asistencial principalmente en la dosimetría física y clínica en Radioterapia y en el control de calidad instrumental y aseguramiento de la calidad en las tres áreas radiológicas. Jefe de Protección Radiológica durante cuatro años en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, coordinador del Sistema de Calidad del Hospital Universitario San Cecilio y coordinador del Sistema de Calidad en Radioterapia del mismo centro durante el mismo periodo de tiempo. Tutor de residentes de radiofísica hospitalaria en el Hospital Universitario San Cecilio durante 10 años.

Alfonso Calzado Cantera (moderador) es Licenciado en Ciencias y Doctor en Ciencias Físicas por la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Especialista en Radiofísica Hospitalaria. Es Profesor Titular del Departamento de Radiología de la UCM. Ha sido miembro del Comité Editorial de las revistas Radiología, Física Médica y European Journal of Medical Physics. Director/Editor-jefe de la Revista Física Médica (2006-2009). Sus áreas de interés son la calidad de imagen y la dosimetría en el radiodiagnóstico, con especial énfasis en tomografía computarizada.

\* Pueden enviarse sugerencias sobre temas a debatir a la coordinadora de la sección: Margarita Chevalier  
Email: chevalier@med.ucm.es

## Motivación de la controversia

El cáncer de pulmón es una enfermedad muy prevalente y curable en los estadios precoces. Durante décadas se ha intentado probar la eficacia de la radiografía de tórax o la tomografía computarizada (TC) para cribar el cáncer de pulmón, sin alcanzar resultados concluyentes. En los últimos años, las recomendaciones de prevención del cáncer están cambiando como consecuencia de los resultados que se obtienen en los ensayos clínicos de cribado, los avances en la tecnología y los importantes cambios en la tendencia de la morbimortalidad por cáncer. Actualmente ninguna sociedad científica recomienda el cribado sistemático de cáncer de pulmón en individuos asintomáticos. Los resultados del Ensayo Nacional de Cribado Pulmonar/National Lung Screening Trial (NLST) en Estados Unidos mostraron que la mortalidad se reducía un 20% en los sujetos de alto riesgo, reclutados durante 3 años, mediante TC de baja dosis (TCBD). Ante lo prometedor de estos resultados, diferentes sociedades científicas han incluido el cribado selectivo en sus guías clínicas. En los Estados Unidos la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) ha recomendado el cribado a fumadores de alto riesgo con grado B (alta certidumbre de que el beneficio es moderado o moderada certidumbre de que el beneficio está entre moderado y robusto). En Europa los ensayos en marcha no permiten por ahora extraer conclusiones definitivas sobre la conveniencia o no de comenzar programas sobre toda la población de riesgo, bien porque tienen problemas de masa crítica, o bien porque una vez finalizados no se han extraído aún conclusiones robustas para ello. Además, hay dudas sobre otros aspectos, tales como el coste/beneficio, los intervalos temporales, el seguimiento y la reducción de falsos positivos. En la controversia se dan argumentos a favor y en contra de la puesta en marcha de un programa de cribado en España.

## A favor de la proposición

**Luis Seijo Maceiras**

**IIS-Fundación Jiménez Díaz-CIBERES**

**Gorka Bastarrika Alemañ**

**Clínica Universidad de Navarra**

*1. La situación actual del cáncer de pulmón es inaceptable.*

El cáncer de pulmón continúa siendo el más letal de todos los cánceres. La mortalidad atribuida a este tumor supera al total de fallecimientos por cáncer de mama, próstata, colon y páncreas juntos.<sup>1,2</sup> En nuestro medio, más del 40% de los enfermos debutan con metástasis y por desgracia la supervivencia a los 5 años del diagnóstico no supera el 12%.<sup>3</sup> Este hecho se debe a la inoperabilidad de la inmensa mayoría de los tumores en el momento del diagnóstico, pero también a la ausencia de mejoría en el pronóstico experimentado por otros tumores sólidos.<sup>4,5</sup> La radiografía de tórax no sirve como herramienta de cribado; así ha sido demostrado de manera repetida y más recientemente con el estudio PLCO norteamericano.<sup>6</sup> Es evidente que esta situación es inaceptable, y que la detección precoz es necesaria para cambiar el rumbo epidemiológico actual. En este sentido cabe recordar que la deshabituación tabáquica, a pesar de ser un elemento esencial en la prevención del cáncer de pulmón, no supone una panacea, puesto que el riesgo de cáncer tarda décadas en desaparecer

tras el abandono del hábito tabáquico.<sup>7</sup> Se necesitan programas de detección precoz por tomografía computarizada (TC), una herramienta mucho más sensible para detectar nódulos pulmonares y, por tanto, cáncer de pulmón, que la radiografía simple de tórax.

*2. Existe suficiente evidencia para apoyar el cribado poblacional.*

La publicación reciente de los resultados del estudio patrocinado por el instituto del cáncer norteamericano conocido como National Lung Screening Trial (NLST), supone un cambio de paradigma en la detección precoz de cáncer de pulmón.<sup>8</sup> Se trata de un estudio prospectivo de financiación pública y asignación aleatoria con un tamaño muestral determinante de más de 50.000 individuos sanos comparando TC de baja dosis de radiación anual con una radiografía convencional de tórax. El NLST demostró que el cribado de cáncer de pulmón con TC de baja dosis reduce la mortalidad por cáncer de pulmón en un 20%. El efecto es de tal magnitud que redundará en una reducción global de la mortalidad. Ante este hecho incontestable proporcionado por un estudio irreplicable, cabe preguntarse si no ha llegado la hora de proponer la realización de cribado a gran escala. No hay que olvidar que además del NLST existe mucha evidencia no solo a favor del cribado, incluyendo ocho estudios de asignación aleatoria y más de una docena de cohortes prospectivas, sino también acerca de cómo debe hacerse y cuál es la población más beneficiada. Sabemos que los sujetos de entre 55 y 75 años con un índice de paquetes-año igual o superior a 30 son candidatos ideales para el cribado,

pero además, como demostraron el NLST, el grupo de trabajo de la Universidad de Navarra, y una cohorte de cribado de Pittsburg, la presencia de enfisema en una TC es especialmente útil como elemento discriminador que nos permite optimizar el cribado, limitando los falsos positivos, el número de sujetos susceptibles de cribado y el coste derivado de dicha estrategia.<sup>9-11</sup> También los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son especialmente interesantes en este sentido puesto que el cáncer de pulmón no solo es más frecuente en ellos, independientemente del consumo de tabaco y otras variables, sino que además es particularmente letal en este grupo de pacientes.<sup>12</sup> En todo caso, sociedades científicas de primer nivel ya han comenzado a pronunciarse al respecto, recomendando cribado por TC de baja dosis de radiación en sujetos de alto riesgo correctamente seleccionados.<sup>13</sup>

### *3. Se subestima el beneficio del cribado.*

Como hemos comentado anteriormente la evidencia a favor de la TC de baja dosis como herramienta de cribado es más que suficiente como para aconsejar su implementación sin más dilación. Combinando los resultados de los 3 estudios aleatorizados ya concluidos, incluyendo el NLST, el italiano DANTE, y el danés DLCST, se contabilizan 291 muertes por cáncer de pulmón en el grupo de cribado frente a 474 en el grupo control tras 3 y 5 años de seguimiento, respectivamente.<sup>13</sup> Son datos contundentes, estadísticamente significativos, y clínicamente relevantes. Es más, los propios autores del NLST coinciden en que el beneficio del cribado puede ser mayor si se prolonga en el tiempo. Las cohortes internacionales de cribado, entre las que destaca I-ELCAP apuntan a resultados todavía más prometedores, con supervivencias a largo plazo que se aproximan al 85%.<sup>14</sup> Por este motivo, cabe esperar que el futuro del cribado sea incluso más halagüeño de lo que parece en la actualidad.

### *4. Las críticas no se sostienen.*

A pesar de la evidencia acumulada y de las recomendaciones de sociedades científicas de primer nivel, continúan existiendo grupos de trabajo que se oponen al cribado de esta enfermedad. Los escépticos suelen evitar cuestionar los resultados del NLST, limitándose a criticar las conclusiones lógicas derivadas del mismo, esgrimiendo supuestos sesgos estadísticos, el riesgo de la radiación, y problemas de tipo logístico y material. Ninguna de estas objeciones se sostiene ni debería ser utilizada como arma arrojadiza puesto que urge poner en marcha programas de cribado poblacionales. Cada muerto por cáncer de pulmón nos lo exige.

Históricamente se ha criticado el cribado de cáncer de pulmón por el riesgo de sobre-diagnóstico que pueda suponer para individuos sanos. Incluso se ha mencionado recientemente en la literatura científica de nuestro

país como un hecho incontestable que este sesgo, típico de cánceres indolentes o poco agresivos como el de próstata, ocurre con el cribado de cáncer de pulmón.<sup>15</sup> Sin embargo, la evidencia científica que apoya esta tesis se limita a los resultados del estudio conocido como el Mayo Lung Project (MLP) y su contemporáneo checoslovaco, ambos con radiografía de tórax, así como al exceso de cánceres de pulmón detectados por el NSLT en el grupo de cribado comparado con el grupo control.<sup>16,17,8</sup> En el caso del MLP, es posible que dicho hallazgo suponga un error de diseño como apuntan Dominioni y colaboradores en una rigurosa revisión de la metodología del estudio.<sup>18</sup> Según Dominioni, consta en la descripción del mismo la exclusión de más de 600 sujetos del grupo de cribado al ser informados post-aleatorización de su asignación, sin que ocurriese lo mismo en el grupo control. Los sujetos con mayor riesgo se habrían mantenido en el estudio, mientras que otros con menor riesgo habrían optado por abandonarlo a pesar de constar como miembros del grupo de cribado. En este sentido cabe destacar que el estudio PLCO, con más de 150.000 participantes, no constató diferencias entre el grupo control y el de cribado en el número de cánceres de pulmón detectados. ¿Si el sobrediagnóstico es un hecho del cribado de cáncer de pulmón, cómo es que un estudio tan contundente por tamaño muestral como el patrocinado por el NCI norteamericano no lo estableció así? Además, existe evidencia de las cohortes internacionales de que el sobrediagnóstico, si ocurre, es minoritario. En la publicación original de los resultados de la cohorte I-ELCAP, por ejemplo, un estudio pormenorizado y consensuado de todas las muestras anatómo-patológicas de tumores detectados por cribado y resecaos, demostró que la inmensa mayoría de los mismos (95%) mostraba signos de invasión local o afectación loco regional en el momento de la resección.<sup>14</sup> Investigadores de la misma cohorte compararon un grupo de tumores detectados por cribado con otro detectado de forma convencional con diferentes técnicas inmunohistoquímicas y no encontraron diferencias entre ambos.<sup>19</sup> Más contundente todavía resulta el hecho de que 13 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón por cribado en I-ELCAP fallecieron a consecuencia del cáncer al negarse a ser intervenidos tras el diagnóstico.

Mención aparte merece el riesgo de la radiación. Se ha especulado con que la exposición a la radiación médica causa cáncer. Algunos autores sugieren que el riesgo es elevado y lo sitúan en torno a un cáncer provocado por la radiación por cada 2.500 TC.<sup>20</sup> Se trataría según las recomendaciones más recientes de la ACCP norteamericana de un riesgo considerable e inferior al beneficio del cribado. Sin embargo, la Asociación Americana de Física Médica se ha pronunciado en el sentido contrario. Su postura oficial al respecto minimiza el riesgo situándolo en bajo o inexistente para dosis

únicas de 50 mSv o fraccionadas de hasta 100 mSv.<sup>21</sup> Los participantes en el NLST recibieron de media 8 mSv tras tres años de cribado, una dosis muy por debajo del umbral comentado. Una revisión reciente pone el dedo en la llaga tachando de especulativo cualquier cálculo de riesgo basado en el consenso BEIR VII y sus conclusiones derivadas de la experiencia nuclear en Hiroshima y Nagasaki, los cálculos matemáticos discordantes (EAR y ERR), fórmulas que incluyen un valor reconocidamente subjetivo o la hipótesis de que el riesgo de la radiación es lineal y por lo tanto carente de umbral.<sup>22</sup> No deja de sorprender que algunos autores menosprecien elementos clave de la mejor evidencia científica aportada por el NLST y las cohortes de cribado en base a un supuesto rigor científico, mientras asumen como válidas hipótesis y cálculos especulativos solo porque apoyan sus tesis opuestas al cribado poblacional. Si aplicasen el mismo rigor científico a estos últimos se quedarían sin argumentos. Además, los equipos de TC más recientes y las nuevas técnicas de reconstrucción, como la reconstrucción iterativa, permiten obtener estudios con dosis de radiación muy por debajo de las dosis de radiación publicadas en los primeros programas de cribado por TC.<sup>23</sup>

Si existe una crítica clínicamente relevante que se le puede hacer al NLST, y especialmente preocupante para el cribado poblacional, es la alta tasa de falsos positivos detectados por cribado con TC. En el NLST, un 27% de los estudios basales fueron positivos, ya que se detectó al menos un nódulo pulmonar de 4 mm o más, derrame pleural, u otra alteración radiológica relevante. El valor predictivo positivo de la TC basal fue por lo tanto muy bajo, inferior al 4%. La inmensa mayoría de los nódulos detectados fueron benignos, hecho que supone un motivo de preocupación. Sin embargo, tanto los resultados de la cohorte I-ELCAP como del estudio europeo NELSON son tranquilizadores al respecto. Se trata de hilar fino en la definición de un estudio positivo, sin perjuicio de la sensibilidad de la prueba. Así lo hace I-ELCAP al considerar negativo o indeterminado todo estudio con nódulos pulmonares inferiores a los 6 mm de diámetro (XXX reunión bianual de la cohorte I-ELCAP, Nueva York, mayo 2014) y el estudio NELSON, al realizar una TC de baja dosis a los 3 meses de la basal, reduciendo así la tasa de positivos a un más que aceptable 2.6%. Se trata de una tasa 10 veces menor que la descrita en el NLST.<sup>24</sup> En todo caso, resulta también tranquilizador el hecho de que en el NLST solo un 0.06% de los estudios positivos conllevaron la aparición de una complicación importante puesto que la mayoría de estos pacientes no llegan a quirófano tras ser objeto de seguimiento radiológico. Los investigadores de I-ELCAP utilizan un protocolo

de seguimiento radiológico consensuado para evitar el riesgo de intervenciones cruentas en sujetos sin cáncer, consiguiendo así que el 92% de las biopsias realizadas confirmen la naturaleza maligna del hallazgo inicial.<sup>14</sup>

Para finalizar, cabe mencionar aspectos importantes de la implementación de un programa de cribado poblacional de cáncer de pulmón como el coste, la logística, o la selección de pacientes. Como ya hemos comentado, queda claro que se puede acotar considerablemente la población fumadora a los grupos de mayor riesgo para evitar quebrar el sistema. Se trataría, como han demostrado investigadores del NLST, I-ELCAP y otros grupos de trabajo, de seleccionar a sujetos con EPOC o enfisema para conseguir un programa de cribado que sea viable.<sup>9-11</sup> Es el caso de nuestro grupo en el que hemos planteado la inclusión en el programa piloto de cribado solo a aquellos sujetos que combinen los criterios del NLST con enfisema detectado por TC y/o EPOC. En el futuro, es probable que el desarrollo de biomarcadores de riesgo permita seleccionar todavía más a los participantes en un programa de cribado. En cuanto al coste, se trata de un tema difícil de calcular, puesto que las estimaciones oscilan entre lo envidiable y lo inviable con aproximaciones tan halagüeñas como los \$2.500 por vida salvada y TC basal y las inaceptables de \$240.000.<sup>25,26</sup> En este sentido, el cese del hábito tabáquico cobra especial importancia puesto que redundaría en un mayor coste-efectividad para los programas de cribado.<sup>27</sup> Respecto a la logística, no cabe duda que la implementación de programas de cribado poblacional supone un reto de primera magnitud para un sistema nacional de salud como el nuestro. No obstante, hablamos de un sistema público que es capaz de realizar e informar más de 450.000 TC anuales en una población total de 6.5 millones de habitantes (Datos de la Comunidad de Madrid 2013. Comunicación personal. Subsecretaría de Hospitales). Coincidimos con las recomendaciones de la ACCP norteamericanas de que deben ser centros con experiencia acreditada en el diagnóstico y manejo del cáncer de pulmón los que tomen la iniciativa, preferiblemente con unidades multidisciplinares capaces de gestionar la complejidad de dichos programas, evitando intervenciones cruentas en sujetos sanos, y optimizando el manejo de los cánceres detectados para garantizar el máximo de calidad. Urge un diálogo honesto entre las sociedades científicas, los profesionales de la salud, y las administraciones para conseguir que el inmovilismo actual de nuestro país se torne en un futuro esperanzador para los cientos de miles de ciudadanos que se enfrentan a un futuro incierto por el riesgo acumulado de padecer un cáncer de pulmón. Urge poner en marcha programas de cribado.

## En contra de la proposición

### Manuel Vilches Pacheco

#### Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias

Sin lugar a dudas, si existe alguna patología ideal sobre la que parezca justificado plantear un programa de cribado, esa es el cáncer de pulmón. Y es así porque, primero, esta enfermedad afecta a un número muy grande de personas y provoca por sí sola más muertes que el cáncer colorrectal, el de mama y el de próstata juntos; segundo, es un hecho que se diagnostica en un porcentaje muy alto de casos en un estadio avanzado (estadio IV en un 70-80% de los casos) y creemos que tan alta mortalidad es debida a ello (pues la supervivencia a cinco años es en estos casos de solo el 13%), y, tercero, existe un tratamiento muy efectivo para la enfermedad en estadio inicial, la cirugía (que lleva la supervivencia a cinco años a valores próximos al 70% en el grupo de pacientes diagnosticados en este estadio temprano). Son sin duda buenos argumentos, los más fuertes, ya digo. Estos números llevaron a algunos especialistas a estimar una potencial reducción ¡del 80%! en la mortalidad por cáncer de pulmón y proponer la puesta en marcha de ensayos randomizados que evidenciaran este tremendo beneficio.<sup>28</sup>

Pero la realidad ha resultado bien distinta, pues lo cierto es que, incluso con todos estos argumentos favorables, el cribado de cáncer de pulmón es, aunque en menor grado que otros programas, una recomendación limítrofe que supone, en el mejor de los casos, un 20% de mejora en la supervivencia y que conlleva riesgos no despreciables que sólo un paciente bien informado podrá asumir con responsabilidad.<sup>13,15,28-30</sup>

El debate sobre esta técnica, que lleva activo muchos años (antes incluso de que nadie hablara de TC de baja dosis) se ha reavivado con la llegada de la reciente recomendación del programa por parte del USPSTF. Esta organización ha recomendado,<sup>31</sup> basándose en una revisión<sup>32</sup> de los cuatro principales ensayos realizados hasta la fecha,<sup>8,33-35</sup> la puesta en marcha de un programa de cribado anual con TC de baja dosis (TCBD) para hombres y mujeres de entre 55 y 74 años con un historial fumador de 30 paquetes · año/día (es decir, por ejemplo, 1 paquete al día durante treinta años, o 2 al día durante quince), que fuman actualmente o lo dejaron hace menos de quince años, y con un estado de salud compatible con la terapia que una detección positiva implicaría, la cirugía (el programa cesa cuando el paciente cumple la edad máxima, cuando hayan transcurrido 15 años sin fumar o si surgiera alguna patología que hiciera imposible la potencial cirugía torácica). Teniendo en cuenta la población de la que hablamos (recordemos que ha habido incluso debates

públicos en los que se llegaba a proponer que a ese grupo de personas se le negara la asistencia sanitaria<sup>36</sup>) y que muchos de nosotros nos sorprenderíamos de que el resultado del cribado fuera negativo, coincidiremos en que llamar a esto “cribado” es ensanchar generosamente el significado del término.

La principal fuente de información de esta revisión es el ensayo NLST, con algo más de 50000 pacientes, que muestra una reducción del 20% en la mortalidad por cáncer de pulmón y el DANTE, que con algo menos de 2500 pacientes muestra una reducción del 17%. Los otros dos ensayos, el DLCST y el MILD, con algo más de 4000 pacientes cada uno no solo no muestran una reducción sino que, sorprendentemente, muestran un aumento de mortalidad. A pesar de ello, el peso del estudio americano inclina la balanza hacia la posición favorable en esa revisión.

Pero al menos otros tres ensayos realizados en Europa<sup>37-39</sup> han mostrado resultados contrarios a los del ensayo estadounidense y concluyen que el impacto del TCBD en la supervivencia por cáncer de pulmón, si existe, debe ser menor del 10% que es la sensibilidad teórica de estos estudios y que quedan aún algunos aspectos pendientes de aclarar. Es cierto que son ensayos menos voluminosos, que el tiempo de seguimiento es aún considerado insuficiente (faltan dos años para el informe definitivo de algunos de ellos), que los criterios de selección han sido algo más laxos (“solo” 20 paquetes · año/día frente a los 30 del ensayo americano) y los criterios diagnósticos no son exactamente iguales, siendo los europeos, en general, más elaborados y complejos, pues tienen en cuenta aspectos morfológicos más allá del mero tamaño e incluso la velocidad de crecimiento calculada por la variación de volumen entre dos estudios anuales consecutivos, lo que reduce la incidencia de falsos positivos (y posiblemente, la del sobrediagnóstico). Pero en cualquier caso, los propios organizadores de esos ensayos no son capaces de encontrar una justificación a esas diferencias más allá del limitado poder estadístico que cada uno de ellos por separado tiene, por lo que se está elaborando un meta-análisis conjunto.<sup>40,41</sup>

Según los ensayos europeos, la valoración de malignidad a partir de la información radiológica no puede regirse exclusivamente por criterios de tamaño, como el utilizado en el ensayo NLST, en el cual el 96.4% de los casos detectados resultan falsos positivos tras los estudios de confirmación. Pero existen muchos problemas metodológicos en el uso de criterios adicionales, tales como la gran incertidumbre en los métodos de valoración. Por ejemplo, una velocidad de duplicación considerada crítica, 460 días, significaría que un nódulo de 5 mm de diámetro crezca hasta los 6 mm en un año, y hasta los 7.2 mm en dos años, cuando los estudios muestran que la variabilidad en la valoración del diámetro entre observaciones es de 1.7 mm para

nódulos de ese tamaño. El uso de software de medida automático puede mejorar estos valores pero es algo que aún está por demostrar, pues muchas de las incertidumbres no están asociadas al observador. En algunos de esos ensayos se incluye en el flujo diagnóstico un estudio PET lo que reduce la frecuencia de procesos quirúrgicos en casos benignos a un 9% de los casos sospechosos (esta frecuencia es del 27% en el ensayo holandés, que incluye la valoración del crecimiento). La frecuencia es aún mayor en el ensayo NLST.

Y hay que reconocer que el cribado de cáncer de pulmón por TC se ha planteado desde un principio de una forma mucho más seria, objetiva y científica que otros programas anteriores, supongo que en gran parte a la vista de esa experiencia previa, y esto se ha traducido en que entre los criterios de selección se encuentra no sólo la edad, sino factores de riesgo (tabaquismo) e incluso datos clínicos incompatibles con la terapia que el diagnóstico, de producirse, conllevaría (cirugía pulmonar, en primera línea), o que desde un primer momento se haya considerado el riesgo, siempre presente, de sobrediagnóstico (aunque esta consideración no haya significado que se cuantifique, pues ello requerirá seguir las cohortes de los ensayos aun por algunos años).

Porque este, el sobrediagnóstico,<sup>42</sup> es el talón de Aquiles de todo programa de cribado. En los ensayos realizados hasta ahora solo han podido realizarse estimaciones (que por otra parte se basan en hipótesis sobre la evolución subclínica de la enfermedad de las que no podemos estar seguros pues tratamos con estadios de la enfermedad a los que no nos habíamos enfrentado hasta ahora). El ensayo del NLST estima el sobrediagnóstico en un 13%, aunque otras estimaciones elevan el sobrediagnóstico en este ensayo hasta el 25%. Y otros consideran que incluso esta cifra puede quedarse corta, pues el ensayo compara el TC con el uso de radiología convencional, en la cual –en mi opinión, seguro– puede existir sobrediagnóstico.

Parece obvio: Si el estadio tardío responde mal al tratamiento, y el estadio inicial responde bien, ¿qué es lo que puede ir mal en un programa de cribado? La respuesta es casi igualmente obvia. Nada garantiza que esas situaciones patológicas detectadas por el programa sean todas ellas precursoras de malignidad, pues muchas de estas situaciones remiten de forma espontánea o nunca llegan a suponer un riesgo para la salud, ni que todas las precursoras de malignidad sean detectadas por el programa, pues muchas pueden dar la cara en el periodo comprendido entre dos exploraciones, lo que denominamos cáncer de intervalo. Pero lo más interesante es que todo apunta a que son precisamente las formas más agresivas de cáncer las más elusivas a la TCBD, lo cual por otra parte puede resultar más que razonable si pensamos en ello, una forma muy agresiva de cáncer evolucionará con tal rapidez que solo un cribado temporalmente exhaustivo o con una

altísima sensibilidad a los estadios microscópicos iniciales, podría detectar. Con todo ello, solo la realización de ensayos clínicos bien diseñados y de duración suficiente, puede servir para cuantificar adecuadamente estos efectos, y sin esa valoración es imposible saber si el programa es realmente eficiente. Por otra parte, una valoración completa del programa no puede limitarse a cuantificar la supervivencia a cinco años pues debe cuantificar el número de años de vida ganados corregidos por calidad de vida, y esto requiere largos periodos de seguimiento.

La naturaleza del cáncer es esquiva y pretender capturarla en una imagen, por buena que esta sea, es una ilusión. A día de hoy, con lo que sabemos, el cáncer es una enfermedad de historia clínica difícilmente predecible, más aún en esos estadios iniciales, precursores, subclínicos. Es muy difícil, a partir de una imagen, determinar si esa anomalía llegará a poner en riesgo la vida del paciente. Es, por decirlo de algún modo, como pretender conocer la personalidad de un individuo a partir de su retrato. Es por esta razón que algunos ensayos han incluido el análisis molecular (ADN circulante o micro-RNA) en el proceso de cribado. Si pretendemos aplicar con éxito un programa de cribado, sin producir un efecto negativo tan indeseable como es el sobrediagnóstico, la técnica empleada debe garantizar que diagnostica todos, y solo todos, los casos realmente patológicos. Hoy día solo el análisis molecular puede prometer semejante proeza, y hasta esto es dudoso. La experiencia acumulada en los ensayos europeos demuestra que el estudio de micro-RNA en plasma no solo detecta el cáncer de pulmón dos años antes que la TCBD sino que también predice su malignidad con mucho más acierto. El progresivo y continuo abaratamiento de estas técnicas de análisis hará posible en unos años plantear este tipo de cribado.

Otro aspecto son los recursos consumidos y la relación coste-beneficio en términos estrictamente económicos (dígase claramente, la vida tiene un precio). Negar ese debate es pueril, los recursos son limitados y los que consumimos en una práctica médica ineficiente no estarán disponibles para otra que sí lo sea. La radiología ha demostrado ser una práctica diagnóstica muy eficiente, que ha aportado a muchos algoritmos diagnósticos una información esencial para la terapia de todo tipo de patologías. Pero ha vivido integrada en un abordaje multidisciplinar, del que se nutre y al que nutre, para mejorar el rendimiento de cada técnica y de cada especialidad. Cada vez que ponemos en marcha una de estos programas olvidamos aquello de que no hay enfermedades sino enfermos y que cada persona debe ser tratada en su sagrada individualidad, a menos que exista una buena razón para lo contrario, y creo que este no es el caso.

También es cierto que un TC de tórax puede servir, al paso, para detectar otras patologías (lo que se deno-

mina hallazgo incidental) tales como EPOC o calcificación de arterias coronarias, pero aunque muchos han defendido esta potencial ventaja, la eficacia de esta estrategia no está probada y en la actualidad se desaconseja la búsqueda sistemática (ya no se sería incidental, claro) de este tipo de hallazgos en el cribado de cáncer de pulmón pues se acepta que aumentaría los costes sin aportar un beneficio adicional. Los pacientes que responden al perfil de selección de los programas de cribado tienen en general mortalidades muy altas por causas distintas al cáncer de pulmón. Por esta razón, esa mejora del 20% en supervivencia por cáncer de pulmón obtenido en el ensayo NLST se reduce a un 7% sin significación estadística cuando consideramos la muerte por todas las causas y excluimos el cáncer de pulmón.

Creo que la pelota está aún en el aire, y que queda mucho partido antes de poder decidir, con garantías, que el programa de cribado de cáncer de pulmón

aporta realmente más beneficios que perjuicios, y es necesario esperar a que todos los ensayos hayan suministrado toda la información relevante. Puede que sea necesario proponer nuevos ensayos, más extensos en población y tiempo, estaría justificado a la vista de la información obtenida en los ensayos realizados hasta la fecha, pero es pronto para implantar el cribado de forma universal.

Sería deseable que no ocurriera con este programa como lo ocurrido en Uruguay con el cribado de cáncer de mama, donde el paternalismo acientífico ha hecho que esta práctica se establezca como obligatoria para toda mujer de entre 40 y 59 años, y sea requerida para la obtención de la cartilla sanitaria, requisito imprescindible para poder trabajar, mantener el trabajo o incluso acceder a ciertos beneficios sociales (<http://www.elderchodigital.com.uy/smu/legisla/DO600571.html>). No puedo creer que yo sea el único al que esto le parezca un disparate.

## Bibliografía

- Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009;45:931-91.
- Bergh J, Jönsson P, Glimelius B, Nygren P; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2001;40:253-81.
- Hankey B, Feuer E, Clegg L, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-part I: evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017-24.
- Oken M, Hocking W, Kvale P, Andriole G, Buys S, Church T, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2012;306:1865-73.
- Ebbert J, Yang P, Vachon C, Vierkant R, Cerhan J, Folsom A, Sellers T. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: Observations from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol* 2003;21:921-6.
- Aberle D, Adams A, Berg C, Black W, Clapp J, Fagerstrom R, et al; National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- Kovalchik S, Tammemagi M, Berg C, Caporaso N, Riley T, Korch M, et al., Targeting of Low-Dose CT Screening According to the Risk of Lung Cancer Death. *N Engl J Med* 2013;369(3):245-54.
- de Torres J, Bastarrika G, Wisnivesky J, Alcaide A, Campo A, L Seijo, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose computed tomography of the chest. *Chest* 2007;132:1932-8.
- Wilson D, Weissfeld J, Balkan A, Schragin J, Fuhrman C, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:738-44.
- de Torres J, Casanova C, Marín J, Zagaceta J, Alcaide A, Seijo L, Campo A, Carrizo S, Montes U, Cordoba-Lanus E, Baz-Dávila R, Aguirre-Jaime A, Celli B, Zulueta J. 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;107:702-7.
- Bach P, Mirkin J, Oliver T, Azzoli C, Berry D, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418-29.
- Henschke C, Yankelevitz D, McCauley D, Sone S, Hanaoka T, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-71.
- Ruano-Ravina A, Pérez M, Fernández-Villar A. Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis después del National Lung Screening Trial. El debate continúa abierto. *Arch Bronconeumol* 2013;49:158-65.
- Marcus P, Bergstrahl E, Fagerstrom R, Williams D, Fontana R, et al. Lung cancer mortality in the mayo lung project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308-16.
- Kubík A, Polák J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986;57:2427-37.
- 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;26:79-80.
- Pajares M, Zudaire I, Lozano M, Agorreta J, Bastarrika G, et al. Molecular profiling of computed tomography screen-detected lung nodules shows multiple malignant features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:373-80.

20. Detterbeck F, Mazzone P, Naidich D, Bach P. 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 Supl):e78S-e92S.
21. American Association of Physicists in Medicine. AAPM Position Statement on Radiation Risks from Medical Imaging Procedures. College Park, MD: AAPM 2011. Policy PP25-A.
22. Hendee W, O'Connor M. Radiation risks of medical imaging: separating fact from fantasy. *Radiology* 2012; 264:312-21.
23. Mathieu K, Ai H, Fox P, Godoy M, Munden R, de Groot P, Pan T. Radiation dose reduction for CT lung cancer screening using ASiR and MBiR: a phantom study. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:4515.
24. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning H, Mali W, Vliegthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011;11:s79-84.
25. Wisnivesky J, Mushlin A, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest* 2003;124:614-21.
26. Goulart B, Bensink M, Mummy D, Ramsey S. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:267-75.
27. Villanti A, Jiang Y, Abrams D, Pyenson B. A Cost-Utility Analysis of Lung Cancer Screening and the Additional Benefits of Incorporating Smoking Cessation Interventions. *PLoS One* 2013;8(8):e71379.
28. Marshall H, Bowman R, Yang I, Fong K, Berg C. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 5):S524-S539.
29. Albert J. Radiation risk from CT: implications for cancer screening. *AJR. American Journal of Roentgenology* 2013;201:W81-7.
30. Bach P, Gould M. When the average applies to no one: personalized decision making about potential benefits of lung cancer screening. *Ann Intern Med* 2012;157:571-3.
31. Moyer V. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:330-8.
32. Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, 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;159: 411-20.
33. Infante M, Cavuto S, Lutman F, Brambilla G, Chiesa 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;180:445-53.
34. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach K, Brodersen J, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish lung cancer screening trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301.
35. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15.
36. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2003/06/03/medicina/1054654029.html>
37. Oudkerk M, Heuvelmans M. Screening for lung cancer by imaging: the Nelson study. *JBR-BTR* 2013;96:163-6.
38. McRonald F, Yadegarfar G, Baldwin D, Devaraj A, Brain K, et al. (2014). The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7:362-71.
39. Becker N, Motsch E, Gross M, Eigentopf A, Heussel C, 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;138:1475-86.
40. <http://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=106782>
41. Field J, Oudkerk M, Pedersen J, Duffy S. Prospects for population screening and diagnosis of lung cancer. *Lancet* 2013;382:732-41.
42. Patz E, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks J, Kramer B, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:269-74.