

## Debate

## El cribado del cáncer de pulmón mediante tomografía computarizada de baja dosis de radiación. Posición a favor



## Lung cancer screening using low-dose computed tomography. In favour

Juan Bertó y Javier J. Zulueta\*

Servicio de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 19 de febrero de 2016

Aceptado el 5 de julio de 2016

On-line el 25 de julio de 2016

## Introducción

Entre los cánceres, el de pulmón ocupa el tercer lugar en cuanto a incidencia global (el primero en los hombres y el cuarto en las mujeres), pero es el más letal con diferencia<sup>1</sup>. Uno de los problemas más graves es que el cáncer de pulmón se diagnostica en estadios avanzados en la gran mayoría de los pacientes (más del 80%), con supervivencias a 5 años menores del 20%, cifras que no han cambiado significativamente en las últimas décadas<sup>2</sup>. Tras estudios previos de cribado con radiografía de tórax cuyos resultados no fueron favorables<sup>3</sup>, en 1999 se publicó un importante estudio del grupo ELCAP (*Early Lung Cancer Action Program*) de cribado en personas de alto riesgo mediante tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TBDR), en el cual se vio que era posible diagnosticar la mayoría de los cánceres de pulmón en fases precoces (estadio I)<sup>4</sup>.

## Estudios de cribado con tomografía computarizada torácica de baja dosis de radiación

El estudio ELCAP halló que, sometiendo a mil fumadores de al menos 65 años de edad a una TBDR se detectan un 81% de los cánceres de pulmón en estadio IA<sup>4</sup>. Ante estos resultados se ideó el consorcio multicéntrico *International Early Lung Cancer Action Program* (IELCAP), que reclutó a más de 31.000 individuos de alto riesgo. En cerca de 60.000 episodios de cribado se diagnosticaron 484 casos de cáncer de pulmón, de los cuales 412 (85%) se encontraban en estadio I, con una supervivencia a 10 años del 80% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 74-85)<sup>5</sup>.

El National Cancer Institute de los Estados Unidos financió el *National Lung Screening Trial* (NLST), que incluyó 53.000 personas que fueron asignadas aleatoriamente a cribado con TBDR o con radiografía de tórax, ambos con tres rondas de cribado (una basal y dos anuales) y seguimiento posterior. El estudio fue diseñado para detectar una reducción de la mortalidad del 20% en el grupo de

cribado con TBDR, y tuvo que ser detenido prematuramente, en 2010, al comprobar en un análisis intermedio que se había alcanzado dicho objetivo<sup>6</sup>. Como consecuencia, la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) y numerosas sociedades científicas recomiendan el cribado del cáncer de pulmón con TBDR en los Estados Unidos<sup>7</sup>.

## Sobrediagnóstico

En cualquier programa de cribado se corre el riesgo de detectar tumores que, de no ser diagnosticados, no causarían la muerte del individuo, fenómeno conocido como sobrediagnóstico. Algunos autores han atribuido al sobrediagnóstico el aumento de la supervivencia en el estudio IELCAP. En el estudio NLST se ha calculado que un 11% a 18% de los tumores diagnosticados en el grupo de cribado mediante TBDR fueron sobrediagnosticados<sup>8</sup>. No obstante, a pesar de ello se produjo una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón. En el estudio IELCAP se observó que más del 90% de los tumores diagnosticados en estadios precoces mediante cribado mostraban signos de invasión vascular, bronquial y pleural de la membrana basal, signos característicos del cáncer de pulmón diagnosticado convencionalmente<sup>5</sup>.

## Falsos positivos y definición alternativa de prueba positiva

La tasa de falsos positivos depende en gran medida de cómo se define un positivo. En el estudio NLST se consideró positivo cualquier TBDR que tuviera al menos un nódulo no calcificado de 4 mm o más. Así, el 21% de las TBDR de la primera ronda del NLST fueron consideradas positivas<sup>6</sup>. En la segunda ronda se consideraron positivos todos los casos que fueron positivos en la primera ronda más aquellos que presentaron un nuevo nódulo de al menos 4 mm. En la tercera ronda, los radiólogos que interpretaban las pruebas tenían la libertad de ignorar los nódulos detectados en las primeras dos rondas, aunque esto no era una exigencia del protocolo. De esta forma, cerca de la mitad de los participantes en el grupo de cribado con TBDR tuvieron al menos un resultado positivo en las tres rondas. De ellos, el 96% fueron considerados falsos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jzulueta@unav.es (J.J. Zulueta).

positivos. Sin embargo, raramente hubo complicaciones derivadas de las pruebas diagnósticas debido a que la mayor parte de los nódulos se siguieron con control radiológico. Menos de un 1% de las pruebas diagnósticas se asociaron a una complicación, y la mortalidad por pruebas invasivas fue excepcional<sup>6</sup>.

El consorcio IELCAP y el estudio NELSON europeo hallaron tasas de falsos positivos significativamente menores debido a que sus definiciones de positividad eran diferentes<sup>5,9</sup>. En el NELSON se requieren pruebas diagnósticas adicionales para nódulos  $\geq 500$  mm<sup>3</sup> de volumen (equivalente a un diámetro de 9,8 mm). Esto contrasta con el umbral de diámetro de 4 mm del NLST. También se recomienda una biopsia de los nódulos más pequeños que, por análisis volumétrico en una TBDR de control, presenten crecimiento. Siguiendo estas pautas, tan sólo el 1% del total de los cribados se consideraron falsos positivos. En el IELCAP, el tamaño del nódulo para realizar pruebas diagnósticas adicionales en la ronda basal de cribado se estableció entre 5 y 8 mm, dependiendo de la consistencia del nódulo (sólido frente a no sólido)<sup>5</sup>. El crecimiento del nódulo también indicaba la necesidad de una biopsia. En un análisis posterior y retrospectivo del IELCAP se observó que aumentando el umbral del diámetro de un nódulo para ser considerado positivo a 6 mm puede reducirse la tasa de falsos positivos de manera significativa, sin disminuir la tasa de diagnóstico de verdaderos positivos<sup>10</sup>. Además, en el estudio IELCAP se demostró que cuando se sigue el protocolo de evaluación de nódulos de manera rigurosa, más del 90% de las biopsias recomendadas resultan ser cáncer, lo cual sugiere que la alta tasa de falsos positivos de la TBDR no resulta en una alta tasa de pruebas diagnósticas innecesarias<sup>5</sup>.

### Radiación y riesgos asociados

Un estudio ha estimado que el uso de tomografía computarizada en los Estados Unidos ha resultado en 4100 cánceres de tórax más de lo esperado<sup>11</sup>, pero no es posible hacer una extrapolación de estas estimaciones al cribado del cáncer de pulmón debido a las diferencias tan marcadas en las dosis de radiación. La dosis de una tomografía convencional puede alcanzar 24 mSv, con una mediana de 8 mSv, mientras que una TCBD requiere, en la actualidad, menos de 1 mSv.

Otro estudio ha estimado la dosis acumulada de radiación de una persona que participe en un programa de cribado durante 20-30 años, y concluye que las dosis acumuladas son de 200 a 400 mSv, mayores que las que recibieron los supervivientes de las bombas atómicas de Japón<sup>12</sup>. Sin embargo, este estudio parte de unos presupuestos que en la actualidad son incorrectos y que sobreestiman las dosis de radiación. Por ejemplo, se asume que el 50% de los participantes en un programa de cribado de cáncer de pulmón tendrán una TBDR positiva cada 2 años. Los datos de los estudios de cribado con mayor tamaño muestral indican que en la ronda de cribado basal aproximadamente un 20% de los individuos tienen nódulos, y que en rondas sucesivas esta proporción disminuye de manera considerable<sup>5,6</sup>. También se asume que cada TBDR positiva requiere al menos tres controles evolutivos a lo largo de 2 años mediante tomografía con dosis de radiación convencional. En cambio, en los protocolos de cribado ampliamente aceptados se recomiendan controles evolutivos con TBDR. La diferencia de radiación entre una tomografía convencional (8 mSv) y una TBDR ( $\leq 1$  mSv) es muy significativa. Otro presupuesto que en la actualidad es obsoleto es que se asigna un valor de 2 mSv a la dosis de una TBDR. El estudio NLST se inició hace más de 15 años, cuando las dosis de radiación de una TBDR sí eran de 2 mSv, pero hoy son mucho menores, de aproximadamente 1 mSv. Es decir, en realidad, la dosis acumulada a lo largo de 30 años de cribado es menor de 30 mSv, muy inferior a los más de 400 mSv que estima este trabajo<sup>12</sup>.

### Coste-efectividad

Tras un análisis de los datos del estudio NLST se ha estimado que, en los Estados Unidos, el coste incremental del cribado del cáncer de pulmón con TBDR es de \$81.000 por año ajustado por calidad de vida (QALY, *quality-adjusted life-years*) ganado, inferior a los \$100.000 que los seguros sanitarios consideran como umbral para implementar cualquier sistema de cribado<sup>13</sup>. Esta es una de las razones principales, además de la reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón ya mencionada, por la cual el USPSTF estadounidense recomienda la implementación de programas de cribado poblacional del cáncer de pulmón. Como era de esperar, en Europa, donde los costes sanitarios son muy inferiores, la relación coste-efectividad parece ser superior. En el *UK Lung Cancer Screening*, un estudio inglés, se ha estimado que el coste de un QALY es de £8466 (IC95%: 5542-12.569)<sup>14</sup>.

### Población de riesgo

Una adecuada selección de la población de riesgo para realizar el cribado resulta en una mejor relación coste-efectividad. La presencia de enfisema en una TBDR se asocia muy significativamente con riesgo de cáncer de pulmón<sup>15,16</sup>. Al combinar la presencia de enfisema con los criterios de inclusión en los programas de cribado actualmente recomendados (edad de 54-80 años, 30 paquetes-año de tabaquismo y, para ex fumadores, haber dejado de fumar menos de 15 años antes del inicio del cribado) se incrementa la efectividad del cribado, se detecta un mayor número de casos de cáncer de pulmón y disminuyen los cribados necesarios para diagnosticar un cáncer<sup>17</sup>. El registro de todos los datos de programas de cribado que se pongan en marcha en el futuro permitirá el desarrollo de índices de riesgo que mejoren aún más la selección de las personas en riesgo<sup>18</sup>.

### Conclusiones

El cribado del cáncer de pulmón mediante TBDR es claramente efectivo para la detección de cánceres en estadios precoces y la reducción de la mortalidad por esta enfermedad. Previamente no se había conseguido, con ningún tratamiento o intervención, un impacto tan grande en la mortalidad del cáncer de pulmón como el que se consigue con el cribado. Esto supone, sin duda, un cambio en el paradigma del manejo del cáncer de pulmón. La investigación futura deberá centrarse en mejorar la selección de las poblaciones de riesgo y en refinar los protocolos que eviten los riesgos inherentes a los falsos positivos y a la radiación. Además, cualquier programa de detección precoz de cáncer de pulmón debe incorporar programas de deshabituación tabáquica.

### Editor responsable del artículo

C. Álvarez-Dardet.

### Financiación

J.J. Zulueta ha recibido financiación del ISCIII (Ministerio de Economía y Competitividad, Gobierno de España) a través de becas (PI04/2404, PI07/0792, PI10/01652, PI11/01626, PI15/02157), y de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RD12/0036/0062).

### Contribuciones de autoría

J.J. Zulueta concibió y diseñó el trabajo. J.J. Zulueta y J. Bertó escribieron el texto, aprobaron la versión final y se hacen responsables y garantes del mismo.

### Conflicto de intereses

J.J. Zulueta es miembro no remunerado del *Medical Advisory Board* y accionista minoritario de la empresa VisionGate, Inc.

### Bibliografía

1. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. (Consultado el 1/1/2016.) Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact.sheets.population.aspx>
2. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:523–9.
3. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med.* 1986;28:746–50.
4. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999;354:99–105.
5. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med.* 2006;355:1763–71.
6. Aberle D, Adams A, Berg C, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395–409.
7. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;160:330–8.
8. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med.* 2014;174:269–74.
9. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med.* 2009;361:2221–9.
10. Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. CT screening for lung cancer: alternative definitions of positive test result based on the National Lung Screening Trial and International. *Radiology.* 2014;273:591–6.
11. Berrington de González A, Mahesh M, Kim K, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med.* 2009;169:2071–7.
12. McCunney RJ, Li J. Radiation risks in lung cancer screening programs. *Chest.* 2014;145:618–24.
13. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2014;371:1793–802.
14. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax.* 2016;71:161–70.
15. De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest.* 2007;132:1932–8.
16. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:738–44.
17. Sánchez-Salcedo P, Wilson DO, de-Torres JP, et al. Improving selection criteria for lung cancer screening: the potential role of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:924–31.
18. De-Torres JP, Wilson DO, Sánchez-Salcedo P, 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.* 2014;191:285–91.