



Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

Tesis Doctoral

“Impacto de intervenciones quirúrgicas sobre enfermedad benigna en
el cribado de cáncer de pulmón”

Miguel Alejandro Mesa Guzmán

Pamplona, 2020



Universidad de Navarra

Tesis titulada:

*“Impacto de intervenciones quirúrgicas sobre enfermedad benigna en el cribado
de cáncer de pulmón”*

Presentada por: Miguel Alejandro Mesa Guzmán

Para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Director: Dr. Javier Zulueta

Co-Director: Dr. Juan Pablo de Torres

Universidad de Navarra
Facultad de Medicina
Pamplona, 2020

El Dr. Javier Zulueta Francés, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Neumología de la Clínica Universidad de Navarra, el Dr. Juan Pablo de Torres, Doctor en Medicina y Facultativo Especialista de Neumología de la Universidad de Queen's en Kingston, Ontario Canadá.

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada “Impacto de intervenciones quirúrgicas sobre enfermedad benigna en el cribado de cáncer de pulmón”, elaborada por Miguel Alejandro Mesa Guzmán, 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.

Y para que así conste, a efectos oportunos, firmamos el presente certificado, a veintiuno de julio de dos mil veinte.



Dr. Javier Zulueta Francés



Dr. Juan Pablo de Torres.

A mi familia

A Belinda

A mis hijos Mikael y Kalani

A mis padres Miguel y María Milagros

A mi hermano Juan Miguel

A Pilar y Víctor

Agradecimientos

A Julio Astudillo, Pedro López de Castro, Javier Pérez y Carlos Martínez-Barenys. Por tener la gran fortuna de contar con su enseñanza en mis años de residente. Por su dedicada transmisión de conocimiento, experiencia quirúrgica, valores y excelencia en la asistencia médica y humana. Por su apoyo y amistad siempre presentes.

A Laureano Molins, por su amistad y su apoyo incondicional desde el inicio de mi carrera como cirujano torácico. Sus certeras palabras, consejos, sabiduría profesional y humana siempre me han acompañado.

A todo el equipo que trabaja en la Unidad de Diagnóstico Precoz de Cáncer de Pulmón P-ELCAP de la Clínica Universidad de Navarra, un equipo que involucra a muchísimas personas. Pero entre todas ellas me gustaría hacer especial mención a María del Mar Ocón, por su contribución en el seguimiento estricto de nuestros pacientes y en la confección y mantenimiento de la base de datos. A Gorka Bastarrika y Jesús Pueyo en el Departamento de Radiología, a María José García Velloso en el Departamento de Medicina Nuclear, a María Dolores Lozano en el Departamento Anatomía Patológica. A Ana Patiño, directora de la Unidad de Medicina Genómica. Luis Montuenga, y Rubén Pío en el Centro de Investigación de Medicina Aplicada (CIMA). Todos profesionales con una gran capacidad de trabajo y calidad humana. Por su apoyo, colaboración constante, profesionalidad y su amistad.

A todo el equipo de Neumología de la Clínica Universidad de Navarra, colegas y amigos que me han acompañado y apoyado siempre, Ana Belén Alcaide, Juan Bertó, Arantxa Campos, Jessica González y Marta Marín.

A todo el equipo multidisciplinar del Área de Cáncer de Pulmón de la Clínica Universidad de Navarra, por su compañerismo, amistad y gran profesionalidad. Equipo con quien disfruto trabajar cada día y hace posible el logro de tan excelente calidad asistencial para nuestros pacientes y reflejada en resultados.

A Maite Miqueleiz Legaz, Mirko Sajonia-Coburgo-Gotha y Royo-Villanova, estudiantes de 5to año de medicina quienes desarrollaron su tesis de fin de grado en base al análisis del presente trabajo.

A Virginia Sobrini por su total disposición a colaborar desde la inscripción del proyecto hasta su defensa.

A Marta Granero, su ayuda ha sido vital para confeccionar la base de datos y completar el análisis estadístico.

A Gregorio Rábago, por su estímulo en la finalización de esta tesis, por su amistad y apoyo constante, en el quirófano y fuera de él.

A los directores Javier Zulueta y Juan Pablo de Torres director y co-director, impulsores de esta tesis, amigos que constantemente me han motivado y orientado en su desarrollo y realización. Ejemplos a seguir como profesionales y seres humanos dedicados a nuestros pacientes. Gracias por su confianza.

A mi hermano Juan Miguel por su apoyo, siempre mi ejemplo a seguir, mi amado bro, mi mejor amigo.

A mis padres, por todo el cariño recibido desde siempre, en especial a mi padre, gracias por su invaluable colaboración en este trabajo.

A mi esposa Belinda, por su apoyo en cada decisión, por su amistad incondicional, por toda su paciencia, por su amor y entrega para conmigo siempre y por ser junto a mis hijos parte vital en el logro de mis metas profesionales.

A Pilar y Víctor, por sus constantes palabras de estímulo para la realización de esta tesis. Gracias por su apoyo y cariño, la luz y sonrisa de Víctor ha estado presente siempre en la realización de este trabajo.

Financiación

Este trabajo fue apoyado en parte por una subvención [RD12 / 0036/0062 y RD12 / 0036/0040] de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad de España. y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional "Una manera de hacer Europa".

También recibió el apoyo de las donaciones PI04 / 2404, PI07 / 0792, PI10 / 01652 y PI11 / 01626 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Gobierno de España. Las agencias de financiación no participaron en el diseño del estudio, la recopilación o el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación de los manuscritos.

Índice

I. INTRODUCCIÓN	27
1.1 RAZONES QUE MOTIVAN LA REALIZACIÓN DEL TRABAJO.....	27
1.2 CÁNCER.....	35
1.2.1 EPIDEMIOLOGIA	35
1.2.2 INCIDENCIA, PREVALENCIA Y SUPERVIVENCIA.....	43
1.2.3 SUPERVIVENCIA	44
1.2.4 MORTALIDAD	49
1.3 FACTORES DE RIESGO.....	51
1.3.1 FACTORES EXÓGENOS O MODIFICABLES.....	51
1.3.1.1 TABAQUISMO ACTIVO Y PASIVO	51
1.3.1.2 CONTAMINACIÓN.....	54
CONTAMINACIÓN AMBIENTAL.....	54
CONTAMINACIÓN LABORAL.....	55
1.3.2 FACTORES ENDÓGENOS O NO MODIFICABLES	55
1.3.2.1 SEXO	56
1.3.2.2 EDAD.....	56
1.3.2.3 RAZA Y/O ETNIA	56
1.3.2.4 ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES	57
1.3.2.5 EPOC Y ENFISEMA	58
1.3.2.6 FACTORES GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS.....	61
1.4 CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN.....	65
1.5 FUNDAMENTOS DEL CRIBADO	71
1.6 HISTORIA DEL CRIBADO DEL CÁNCER DE PULMÓN	75

1.7 CONTROVERSIAS DEL CRIBADO DE CÁNCER DE PULMÓN	89
1.7.1 RIESGOS DE LA RADIACIÓN	89
1.7.2 SOBREDIAGNÓSTICO.....	92
1.7.3 COSTE / EFECTIVIDAD.....	97
1.7.4 FALSOS POSITIVOS.....	113
1.7.5 IMPACTO PSICOSOCIAL Y EN LA CALIDAD DE VIDA	133
II. HIPOTESIS	141
III. OBJETIVOS	143
IV. MATERIAL Y METODOS	145
4.1 OBJETIVO 1 / ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE NUESTRA COHORTE QUIRÚRGICA	145
PACIENTES	145
MÉTODOS	145
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	148
APROBACIÓN ÉTICA	148
4.2 OBJETIVO 2 / DESCRIPCIÓN CASO A CASO DE FALSOS POSITIVOS	149
PACIENTES	149
MÉTODOS	149
4.3 OBJETIVO 3 / CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN DE FALSOS POSITIVOS	151
PACIENTES	151
MÉTODOS	151
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	155
V. RESULTADOS	157
5.1 OBJETIVO 1 / ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE NUESTRA COHORTE QUIRÚRGICA	157
5.2 OBJETIVO 2 / DESCRIPCIÓN DE FALSOS POSITIVOS DEL PROCESO DE CRIBADO ..	165
5.3 OBJETIVO 3 / CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN DE FALSOS POSITIVOS	187

VI. DISCUSION	193
6.1 OBJETIVO 1 / ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE NUESTRA COHORTE QUIRÚRGICA	195
6.2 OBJETIVO 2 / DESCRIPCIÓN CASO A CASO DE FALSOS POSITIVOS	201
6.3 OBJETIVO 3 / CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN DE FALSOS POSITIVOS	211
VII. CONCLUSIONES.....	215
VIII. BIBLIOGRAFIA	217
IX ANEXOS	243

Tabla de Abreviaturas

AAF: Aspiración con Aguja Fina.

AAPM: American Association of Physicists in Medicine.

AATS: American Association for Thoracic Surgery.

ACB: Análisis Costo Beneficio.

ACCP: American College of Chest Physicians.

ACE: Análisis de Costo-Efectividad.

ACM: Análisis Costo Minimización.

ACR: American College of Radiology.

ACRIN: American College of Radiology Imaging Network.

ACS: American Cancer Society.

ACU: Análisis Costo Utilidad.

AECC: Asociación Española contra el Cáncer.

AEE o EE: Análisis y Evaluación Económica o Evaluación Económica.

AIS: Adenocarcinoma In Situ.

ASCO: American Society of Clinical Oncology.

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad.

AVD: Años de Vida con Discapacidad.

AVG: Años de Vida Ganados.

AVPP: Años de Vida Potenciales Perdidos.

CDCP: Centers for Disease Control and Prevention.

CDV: Calidad De Vida.

CE: Carga de la Enfermedad.

CECC: Código Europeo Contra el Cáncer.

CMS: Medicare and Medicaid Service.

CNN: Red Neuronal Convolutacional (en inglés CNN o ConvNet)

CP: Cáncer de Pulmón.

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.

DE: Desviación Estándar.

EBUS: Ultrasonografía Endoscópica Respiratoria (Endobronchial Ultrasound).

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ERS: European Respiratory Society.

ESCALA ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ETESA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

EUROCARE: European Cancer Registry.

EUS: Ultrasonografía Endoscópica Digestiva (Endoscopic Ultrasound).

EV: Esperanza de Vida.

FDA: Food and Drug Administration.

GCO: Global Cancer Observatory. Plataforma interactiva desarrollada por el IARC.

GECP: Grupo Español de Cáncer de Pulmón.

GLOBOCAN: Proyecto de la GCO.

IAP: Academia Internacional de Patología.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer.

IC: Intervalo de Confianza.

INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment.

INC: Instituto Nacional del Cáncer.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

MEDCAC: Medicare Evidence Development & Coverage Advisory Committee

MIA: Adenocarcinoma mínimamente invasivo.

MLND: Mediastinal Lymph Node Dissection.

MLNS: Mediastinal Lymph Node Sampling.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NCI: National Cancer Institute.

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence.

NPI: Nódulo Pulmonar Indeterminado.

NSCLC: Non-Small-Cell Lung Cancer.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PET: Tomografía de Emisión de Positrones.

POMS: The Profile of Mood States.

PSA: Prostatic Specific Antigen.

QALY: Años de vida ajustados por calidad (Quality-Adjusted Life Year).

RATS: Robotic-Assisted Thoracic Surgery

RCEI: Razón de Coste-Efectividad Incremental.

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.

RM: Resonancia Magnética.

RxT: Radiografía de Tórax.

SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

TBNA: Punción Transbronquial.

TCBD: Tomografía Computarizada de Baja Dosis de radiación.

TCDE: Tomografía Computarizada de Dosis Estándar de radiación.

TCMS: Tomografía Computarizada Multidetector o MultiSlice.

USPSTF: Preventive Services Task Force.

VATS: Videotoracoscopia (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery).

VN: Verdadero Negativo.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

Acrónimos de ensayos clínicos referenciados en el texto

DANTE: Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology (Italia).

DLCST: Danish Lung Cancer Screening Trial

ELCAP: Early Lung Cancer Action Project.

I-ELCAP: International Early Lung Cancer Action Project.

MILD: Multicentric Italian Lung Cancer Detection.

NELSON: NEderlands-leuvens Longkanker Screenings ONderzoek (Belga-Holandés).

NLST: National Lung Cancer Trial.

P-ELCAP: Pamplona Early Lung Cancer Project.

PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial.

PLuSS: Pittsburgh Lung Screening Study.

UKLS: UK Lung Cancer Screening.

Índice de Figuras

Figura 1. Estimado de Muertes por Cáncer (Miles) en el mundo 2012 ¹	27
Figura 2. Supervivencia a los 5 años por Cáncer – EEUU 2004 – 2010 ⁵	28
Figura 3. El Cáncer de Pulmón en cifras, GECP 2015.	28
Figura 4. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018 – 2040, ambos sexos. GLOBOCAN 2018.	35
Figura 5. Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2018, ambos sexos. GLOBOCAN 2018.....	36
Figura 6. Proyección de incidencia del CP en España. GLOBOCAN 2019 - OMS.....	44
Figura 7. Supervivencia global estadio patológico de acuerdo con la séptima edición TNM , agrupaciones utilizando la base de datos disponible para la sexta edición ³⁶	45
Figura 8. Supervivencia global estadio patológico de acuerdo con la séptima edición TNM, agrupaciones utilizando la base de datos disponible para la octava edición ⁷	46
Figura 9. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para 484 participantes con CP. N Engl J Med. 2006" ²⁰	47
Figura 10. Factores pronósticos en CPNM sometidos a resección quirúrgica ³⁸	47
Figura 11. Proyección del incremento de la Mortalidad por CP para el 2030. Global Cancer Observatory. IARC - OMS 2018.	49
Figura 12. Clasificación histológica de los tumores de pulmón de la OMS 2015.....	66
Figura 13. T - Estadificación Clínica c(T)NM. TNM 8va Edición ⁶⁷	67
Figura 14. N - Estadificación Clínica cT(N)M. TNM 8va Edición ⁶⁷	68

Figura 15. Mapa ganglionar de la IASLC, con estaciones y zonas. Copyright © 2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.....	68
Figura 16. M - Estadificación Clínica cTN(M). TNM 8va Edición ⁶⁷	69
Figura 17. Clasificación Patológica pTNM por Estadios. TNM 8va Edición ⁶⁷	69
Figura 18. Relación de QALYs en función a una intervención.....	98
Figura 19. Estructura del EORTC IN-PATSAT32 y confiabilidad ¹⁵⁸	153
Figura 20. Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier en la serie quirúrgica P- ELCAP.....	163
Figura 21. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes quirúrgicos Estadio I P-ELCAP.....	164
Figura 22. Error de medición del nódulo. Corte axial y coronal.....	184
Figura 23. Densidad de nódulos pulmonares en falsos positivos del proceso de cribado P- ELCAP.....	185
Figura 24. ¿Pregunta 8 SATISCORE® Se sometería nuevamente a cirugía bajo el hipotético caso de volver a estar bajo las mismas circunstancias?.....	190

Índice de Tablas

Tabla 1. Criterios de inclusión P-ELCAP.....	145
Tabla 2. Porcentaje de cirugías con diagnóstico preoperatorio establecido y técnica de obtención - P-ELCAP.....	158
Tabla 3. Porcentaje e histopatología de los Falsos Positivos del Proceso de Cribado - P- ELCAP.....	159
Tabla 4. Características demográficas de pacientes quirúrgicos con CP P-ELCAP.....	160
Tabla 5. Abordaje quirúrgico, resección realizada y tipo histológico de pacientes quirúrgicos con CP P-ELCAP.....	161

Tabla 6. Estadificación patológica según el régimen diagnóstico (Basal / Anual) en pacientes operados P-ELCAP.	163
Tabla 7. Razones de no cumplimiento del protocolo ELCAP en Falsos Positivos del proceso de cribado.	186
Tabla 8. Distribución demográfica de la población en estudio.	187
Tabla 9. Características quirúrgicas de casos y controles.	188
Tabla 10. Diagnóstico anatomopatológico de casos y controles.	189
Tabla 11. Resultados de EORTC IN-PARSAT32®	191
Tabla 12. Resultados del SF12®.	192
Tabla 13. Resultados del SATISCORE ®.	192

Índice de Anexos

Anexo 1. Protocolo Basal. I-ELCAP, 2009.	245
Anexo 2. Protocolo de Seguimiento Anual. I-ELCAP, 2009.	245
Anexo 3. Protocolo Basal. I-ELCAP, 2014	247
Anexo 4. Protocolo de Seguimiento Anual. I-ELCAP, 2014.	247
Anexo 5. Protocolo Basal. I-ELCAP, 2016.	249
Anexo 6. Protocolo de Seguimiento Anual. I-ELCAP, 2016.	249
Anexo 7. EORTC IN-PARSAT32®.	251
Anexo 8. SATISCORE®.	255
Anexo 9. SF12 ®	257
Anexo 10. Surgical Outcomes in a Lung Cancer-Screening Program Using Low Dose Computed Tomography ¹⁹²	261

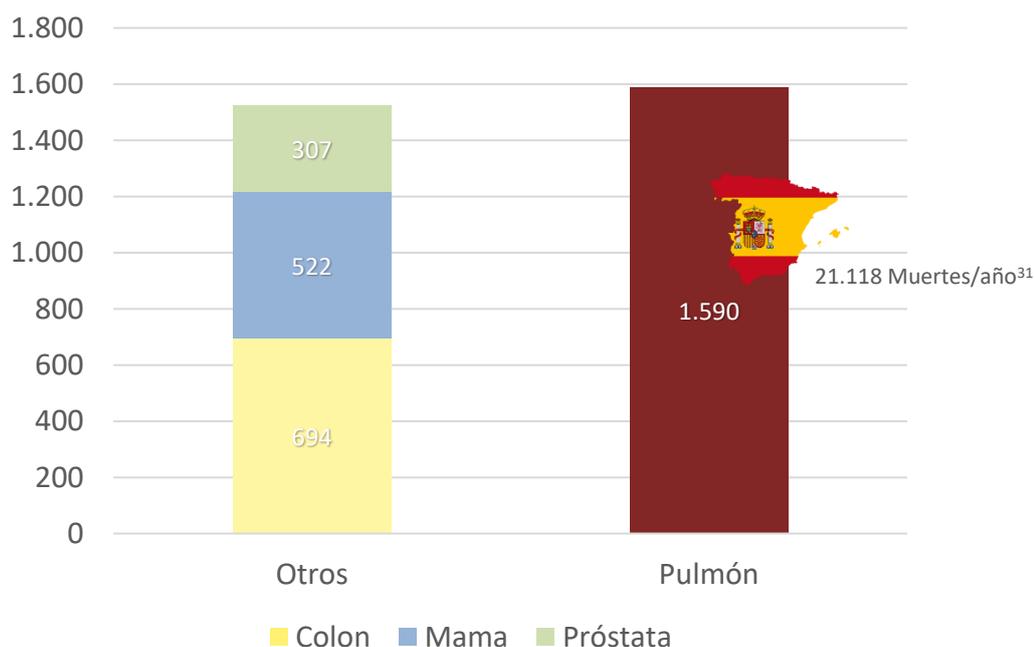
I. Introducción

1.1 Razones que motivan la realización del trabajo

El cáncer de pulmón (CP) representa un grave problema de salud puesto que se trata de uno de los tipos de cáncer más frecuente y al mismo tiempo el que produce la mayor mortalidad. En el año 2012 las muertes registradas en el mundo por esta enfermedad represento el 19,4 % de todas las muertes por cáncer. En este sentido, el CP durante el periodo 1990-2013 fue la causa de muerte por enfermedad neoplásica más frecuente, produciendo más fallecimientos que la suma de las muertes por cáncer de colon, mama y próstata (Figura 1) ^{1, 2}.

En España se detectan anualmente más de 23.000 casos de CP, de ellos más de 20.000 fallecen pocos años más tarde ³, lo que implica una diferencia significativa en términos de mortalidad con respecto a otros tumores cancerígenos más frecuentes pero menos agresivos y mortales, tales como el de próstata, colon o mama.

Figura 1. Estimado de Muertes por Cáncer (Miles) en el mundo 2012 ¹.



Así mismo, entre los diversos cánceres, el de pulmón es el que presenta la tasa de supervivencia global más baja, 18 % al cabo de cinco años ⁴ (Figura 2). Esto es debido básicamente a la naturaleza asintomática del CP durante los estadios iniciales o tempranos del desarrollo de la patología, lo que conlleva su detección tardía, en estadios avanzados cuando las probabilidades de curación son muy reducidas. En España, según el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) solo un 16% de los nuevos casos se diagnostica antes de su diseminación a distancia (Figura 3).

Figura 2. Supervivencia a los 5 años por Cáncer – EEUU 2004 – 2010 ⁵.

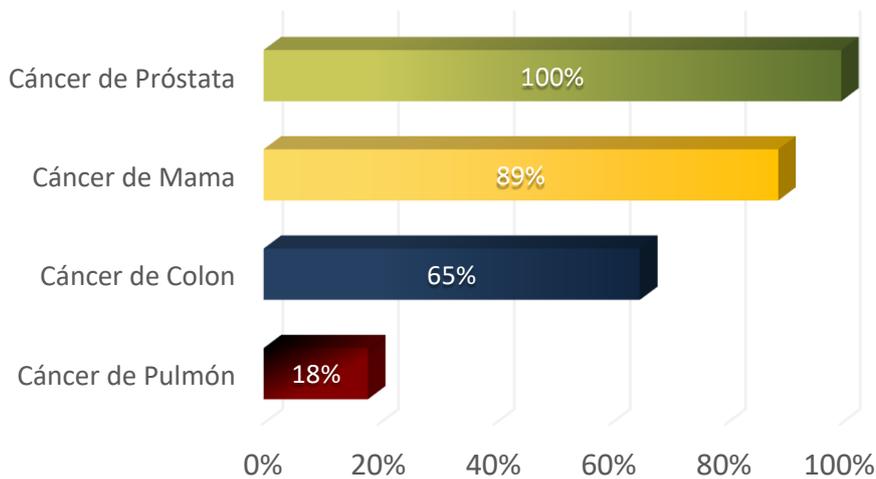
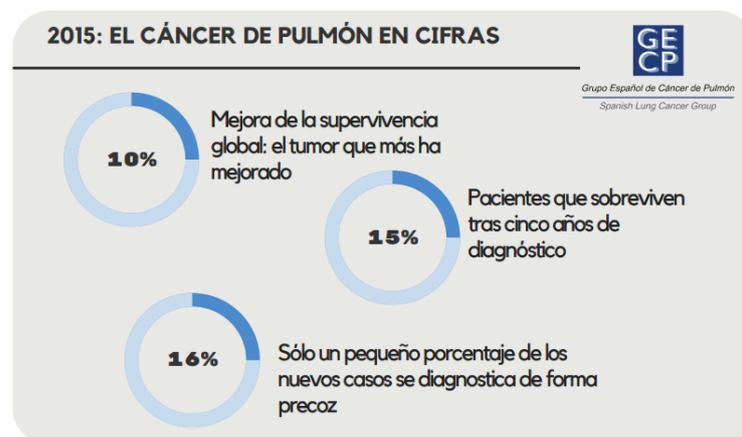


Figura 3. El Cáncer de Pulmón en cifras, GECP 2015.



Si consideramos el factor pronóstico más importante de supervivencia en los cánceres, como es el estadio o extensión del cáncer en el momento del diagnóstico T tamaño, N nódulo o ganglio linfático y M metástasis (TNM), el 40% de los pacientes se diagnostican en estadio IV y el 30% en estadio III, cuando la eficacia del tratamiento quirúrgico es mínima. Así tenemos una supervivencia de 5 años de 73% en estadio IA, 58 % en IB, 46 % en IIA, 36 % en IIB, 24 % en IIIA, 9 % en IIIB y 13 % en IV ⁶. Así mismo, en la última propuesta de la clasificación TNM, se estima una supervivencia a 5 años del 90% en estadio IA1, 85 % en IA2, y 80 % para el IA3⁷.

Esto explica porque la efectividad para reducir la mortalidad por CP no ha mejorado durante mucho tiempo, alcanzando un promedio en el mundo de 1,3 millones de muertes cada año, lo cual representa alrededor del 28% del total de muertes por cáncer. Esta baja efectividad está asociada sin lugar a dudas al diagnóstico tardío o en estadios avanzados de la enfermedad ^{1 2 3 8}.

La relación entre el tabaco y el CP se ha determinado de manera fehaciente ⁹ y entre los factores de riesgo más relevantes están la EPOC y el enfisema. La asociación entre estas dos enfermedades aumenta significativamente el riesgo de desarrollar CP ^{10,11}. 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. Está considerado el factor etiológico más determinante del CP, siendo tan importante que más del 90% de los pacientes diagnosticados tienen un historial previo de tabaquismo. A pesar de que muchos de ellos fuman en el momento del diagnóstico, el mayor número de casos se diagnostica en ex-fumadores ¹².

Al mismo tiempo la probabilidad de desarrollar CP es entre 20 y 30 veces mayor entre quienes son o han sido fumadores. También se ha reportado que en los no fumadores expuestos al humo de tabaco en su entorno privado o laboral, el llamado fumador “pasivo”, la probabilidad de padecerlo aumenta alrededor del 20 %.

Los programas de detección precoz del cáncer de próstata, colon y mama han favorecido un avance importante en el pronóstico de esos tumores. En el caso del CP, el hecho de que la causa principal de su desarrollo es el tabaco, la lucha por disminuir su consumo se ha convertido en el objetivo central de las administraciones y organismos públicos pertinentes.

Las campañas de difusión de las consecuencias del tabaquismo han logrado incidir en el descenso del número de fumadores en nuestro país. Cifra que ha pasado, en cuatro décadas, de alrededor del 45% de la población al 30% actual, por lo que más de 15 millones de personas en España presentan un elevado riesgo de desarrollar enfermedades asociadas al tabaquismo, como CP, las enfermedades cardiovasculares, la EPOC y el enfisema pulmonar. Al mismo tiempo, luego de abandonar el hábito tabáquico, el riesgo de padecer un cáncer de pulmón estará presente durante los siguientes 15 años aproximadamente ¹³.

Por otro lado, es indudable el progreso científico y tecnológico sucedido en las últimas décadas en áreas muy próximas y relacionadas con el diagnóstico y tratamiento del CP, tales como la radioterapia, inmunoterapia y cirugía. Sin embargo, dichos avances no se han expresado aún en términos de un impacto sustancial y significativo en el mejoramiento de la tasa de supervivencia de los pacientes diagnosticados de CP. Luego de cinco años de haber sido diagnosticados, la supervivencia global ha permanecido en

un rango del 15% durante las cuatro últimas décadas y la de los casos intervenidos y resecaados en un 48% ¹⁴.

La cirugía en los estadios precoces o tempranos es sin duda lo más eficaz. Así mismo, la ausencia de síntomas durante los primeros estadios casi siempre conduce a diagnósticos tardíos. Alrededor del 70% de los pacientes reciben el diagnóstico en estadios avanzados, momento en el cual la cirugía carece de efectividad. Solo el 30% de los pacientes tienen la probabilidad de una cirugía efectiva por oportuna, en estadio temprano y con perspectivas de curación ^{15,16}.

El cribado de CP con el uso de la tomografía computarizada de tórax con baja dosis de radiación (TCBD) ha demostrado ser eficaz en la detección y el diagnóstico del cáncer de pulmón en estadios iniciales ¹⁷⁻²¹. En 2006, los resultados del Programa Internacional de Acción contra el Cáncer de Pulmón Temprano (I-ELCAP), un estudio de más de 30,000 individuos de alto riesgo estudiados en un programa de detección, mostraron que el 85% de los casos diagnosticados con cáncer de pulmón se encontraban en la etapa I con una supervivencia estimada del 88% a los 10 años²⁰. Con estos resultados, en el año 2000, nuestra institución inició el programa de detección de CP, integrada como parte del grupo IELCAP.

En el 2011 The National Lung Screening Trial (NLST), un estudio aleatorizado y prospectivo mostró que el cribado con TCBD en comparación con el realizado a partir de radiografía de tórax, sobre una población de alto riesgo, reduce la mortalidad por CP en un 20%²¹. De hecho, este estudio se detuvo precozmente a los 6 años, por razones éticas, después de que un análisis preliminar demostrara diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

Estos resultados prometedores llevaron a una recomendación positiva sobre el cribado del CP por parte del Preventive Services Task Force (USPSTF) de los Estados Unidos a finales de 2013 ²².

Desde entonces, el cribado del CP con TCBD en los Estados Unidos, se ha expandido con rapidez, mientras que en Europa aún se está discutiendo su implementación. Aunque muchas asociaciones lo recomiendan ^{15,23-25}, todavía hay discusiones en curso a pesar de los resultados del importante y favorable estudio referido a nuestra población como el NELSON.

A fines de 2017, un grupo de expertos de ocho países europeos, que comprenden todas las especialidades y profesiones involucradas en manejo diagnóstico y terapéutico del CP, emitió una declaración de posición, que describe el estado actual e identifica elementos esenciales para el inicio exitoso de un programa europeo de cribado del CP²⁶.

Finalmente, los resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado de Europa en el programa de cribado de CP belga-holandés NELSON (NEderlands-leuvens Longkanker Screenings ONderzoek) se presentaron en la 19ª Conferencia Mundial sobre Cáncer de Pulmón (WCLC) ²⁷ para ser posteriormente publicados en febrero del 2020²⁸, confirmando que, en comparación con los procesos habituales, la detección de CP con TCBD, en una población de alto riesgo de fumadores y exfumadores (más de 10 cigarrillos/día durante más de 30 años o más de 15 cigarrillos/día durante más de 25 años) en edades comprendidas entre los 50 y 75 años, puede reducir significativamente las muertes por CP a los 10 años en un 24% en hombres y hasta en un 33% en mujeres en comparación con el grupo control.

En todo programa de cribado se debe mantener un equilibrio entre los beneficios y los daños potenciales. Esto requiere e implica la elaboración, la implementación y la aplicación, de un protocolo rigurosamente diseñado basado en la experiencia y la evidencia científica, incluyendo una continua y cuidadosa valoración y coordinación multidisciplinar. Este diseño y coordinación debe especificar con claridad cómo proceder ante un resultado indeterminado y sospechoso, evitando realizar pruebas invasivas o intervenciones quirúrgicas diagnósticas innecesarias y no ausentes de riesgo ²⁹.

Uno de los puntos más debatidos en un programa de cribado son los falsos positivos, es decir, pacientes sanos que, bajo la sospecha de padecer CP por la presencia de nódulos pulmonares indeterminados, son sometidos a pruebas y procedimientos diagnósticos con posibles consecuencias físicas y emocionales, incluso, intervenciones quirúrgicas.

Uno de los objetivos en todo programa de cribado es alcanzar una baja tasa de falsos positivos. Pero una alta especificidad implica una baja sensibilidad con la necesidad de un seguimiento prolongado. Por otra parte, el hallazgo de pequeños nódulos sospechosos crea un desafío diagnóstico, en el que la confirmación histológica mediante una biopsia guiada por tomografía computarizada o técnicas endoscópicas pueda ser técnicamente difícil o inclusive no realizable. Por lo que la prueba que finalmente confirmará el diagnóstico sería la biopsia obtenida en el quirófano.

Gracias a los avances del tratamiento quirúrgico, la mortalidad registrada en una cirugía pulmonar diagnóstica (resección en cuña y biopsia intra-operatoria) es relativamente baja: <1%²⁹. Pero la verdadera preocupación se centra en el impacto físico (sintomatología funcional respiratoria, dolor, y otras comorbilidades), psicológico y emocional que puedan afectar la Calidad de vida (CDV) de pacientes sanos que se someten a una cirugía diagnóstica.

Es por ello que la reducción de falsos positivos en un programa de cribado de CP sigue siendo una tarea pendiente en la que su reducción al mínimo es el reto.

A casi dos décadas después del inicio del programa de cribado en nuestra institución, el número de pacientes examinados y los cánceres diagnosticados se han duplicado, lo que nos permite analizar los datos de toda nuestra cohorte quirúrgica para describir con detalle los resultados del programa de cribado de CP de mayor duración en Europa y las posibles causas y consecuencias de los falsos positivos. Aspiramos que este trabajo signifique un aporte para contribuir a su disminución.

A continuación, abordaremos resumidamente la situación epidemiológica del cáncer de pulmón y algunos elementos conceptuales que conforman parte fundamental del marco teórico de nuestro trabajo.

1.2 Cáncer

1.2.1 Epidemiología

El cáncer continúa siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. Una aproximación resumida de esta realidad global junto a determinadas referencias sobre datos epidemiológicos de los diversos tipos de cáncer nos ayudará a contextualizar la información y la dimensión de la problemática del cáncer de pulmón en el mundo, la UE y sobre todo en nuestra realidad nacional.

Los últimos datos estimados y disponibles en el marco del proyecto GLOBOCAN del Global Cancer Observatory (GCO) y la Sociedad Española de Oncología (SEOM) ^{30 31}, arrojan que el número de pacientes por tumores malignos continúa creciendo. Las proyecciones poblacionales apuntan a que los nuevos casos se incrementarán sostenidamente en las dos próximas décadas, alrededor de 24 millones en 2035 y hasta los 29,5 millones en el año 2040 (Figura 4). Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2018 fueron los de pulmón, mama, colorectal, próstata y estómago (Figura 5).

Figura 4. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018 – 2040, ambos sexos. GLOBOCAN 2018.

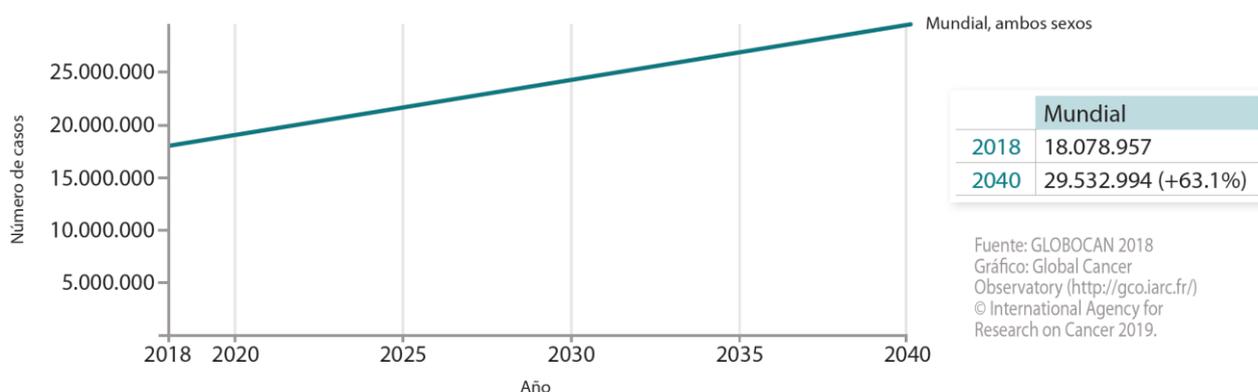
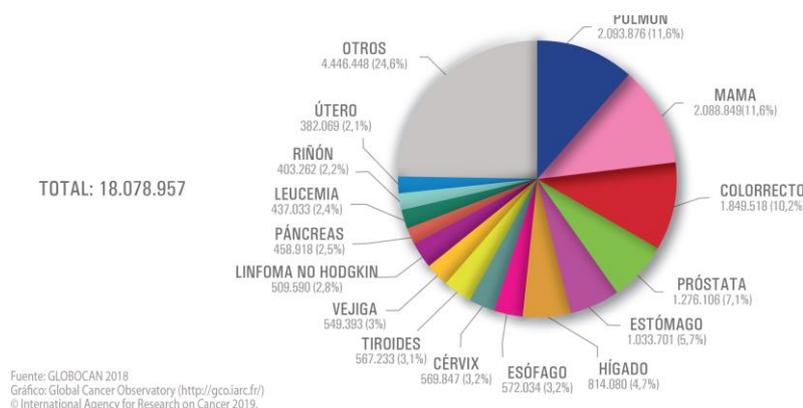


Figura 5. Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2018, ambos sexos. GLOBOCAN 2018.



El cáncer diagnosticado con mayor frecuencia o nivel de incidencia y la principal causa de muerte por esta enfermedad, varían significativamente entre países y dentro de cada país, entre zonas y regiones; variaciones determinadas por la influencia del nivel de desarrollo económico, los factores sociales y el estilo de vida asociados a esos países y regiones. De acuerdo a la Organización Mundial De La Salud (OMS), en el año 2018 la incidencia del cáncer se habría distribuido espacialmente con el 21% de los casos (3.792 millones) en América; 48,4% (8751 millones) en Asia; 5,8% (1055 millones) en África; 1,4% (252 mil) en Oceanía y 23,4% (4.230 millones) en Europa ³⁰.

Los tumores malignos más frecuentes fueron el de mama en mujeres con 523.000 casos, el de colon-recto con 500.000, el de pulmón con 470.000 y el de próstata con 450.000. Comprendiendo estos cuatro canceres alrededor del 50% de la carga total del cáncer en Europa. Mientras que, en cuanto a la mortalidad, el cáncer de pulmón encabezó la lista con 388.000 fallecimientos, seguido del de colon-recto con 243.000, el de mama con 138.000 y el de páncreas con 128.000. En el marco de la Unión Europea (UE-28), la estimación de nuevos casos de canceres fue de 1.6 millones en hombres y de 1.4 millones en mujeres; mientras que, en términos de mortalidad, fallecieron 790.000 hombres y 620.000 mujeres ³².

Según la OMS, el cáncer fue la segunda causa de muerte, cuando fallecieron 8,8 millones de personas por esta enfermedad en el mundo en 2015. Cabe señalar, que cerca del 25% (una de cada cuatro) de las muertes en España en el 2015 fueron a causa de un cáncer. Así mismo, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), los tumores fueron la primera causa de muerte (24,2%) en las instalaciones hospitalarias de España.

Así mismo, y según las estimaciones de GLOBOCAN 2018 sobre la incidencia y mortalidad por cáncer a nivel mundial, habrían sucedido en 2018, 18.1 millones de nuevos casos de cáncer y 9.6 millones de muertes. Es decir, 17.0 millones de nuevos casos y 9.5 millones de muertes, si se excluye el cáncer de piel no melanoma en ambas cifras.

En referencia a los cánceres por sexo, según la información de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), cerca del 33,33% (una de cada tres) de las muertes de hombres y del 20% (una de cada cinco) de las muertes de mujeres fueron a causa de tumores malignos.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres con 24,2%, es decir, aproximadamente uno de cada 4 nuevos casos de cáncer diagnosticados en mujeres en todo el mundo son cáncer de mama, además es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres (15,0%), seguido por CP con 13,8. El CP representa la principal causa de muerte por cáncer en hombres con un 22,0%, es decir, aproximadamente 1 de cada 5 de todas las muertes por cáncer, seguida por el cáncer de hígado con 10,2% y el cáncer de estómago con 9,5%. Para el mismo año 2018 a nivel global, el cáncer de pulmón en los dos sexos es el más diagnosticado con un 11.6% del total y la causa principal de muerte por cáncer con 18.4% del total de fallecidos.

En España el cáncer es también una de las causas más importante de morbilidad, alcanzando el número de tumores diagnosticados en el año 2012 los 215.535 casos y, en el año 2035, la previsión es de 315.413 según las estimaciones de REDECAN³³. Según este mismo organismo, los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en el año 2015 fueron, colorrectal con 41.441 casos, próstata con 33.370, pulmón con 28.347 y mama con 27.747. De estos totales, los tres tumores diagnosticados más frecuentes en varones fueron, el cáncer de próstata 33.370, colorrectal 24.764 y pulmón 22.430. Mientras que, en mujeres fueron, el cáncer de mama 27.747 casos, colorrectal 16.677, cuerpo uterino 6.160 y pulmón 5.917.

Por otra parte, según el INE, entre los años 2003-2012 la mortalidad vinculada a tumores malignos, disminuyó anualmente en 1,32% en hombres y 0,56% en mujeres, a pesar de haber aumentado la incidencia. Estos datos reflejan un aumento en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Este aumento de la supervivencia se debe a la aplicación de actividades y planes preventivos, a las campañas y programas de diagnóstico precoz, a los avances y progresos terapéuticos de los últimos años, los cuales ya muestran cambios positivos en los registros epidemiológicos y serán posiblemente más evidentes en el futuro inmediato.

El INE confirma en sus registros que la elevada prevalencia de los tumores, los convierten en una de las causas principales del ingreso hospitalario. Así tenemos que, en el año 2015, los tumores fueron la tercera razón de hospitalización con 3.599.306 de casos; siendo la primera, las patologías del aparato circulatorio con 4.766.949 y la segunda, las enfermedades del aparato respiratorio con 3.886.462

En el año 2019, según las estimaciones de REDECAN, los cánceres diagnosticados alcanzarán la cifra de 277.234, cerca de un 12% más que en el 2015 y de un 29% más que en el 2012. Los cánceres más frecuentes diagnosticados en España en el 2019 serán los de colorrectal con 44.937 nuevos casos, próstata con 34.394, mama con 32.536, pulmón con 29.503 y vejiga con 23.819 casos.

La supervivencia, como probabilidad de continuar viviendo luego de un lapso determinado desde el diagnóstico del tumor, constituye una dimensión importante en el marco epidemiológico del cáncer. En el caso de España, los datos de supervivencia entre los años 2000 y 2007, a partir de los registros españoles participantes en el proyecto del European Cancer Registry (EUROCARE)³⁴, confirman el aumento de la supervivencia en los últimos años. En España, la supervivencia de los pacientes con cáncer se ubica alrededor del 53% al cabo de 5 años, cifras muy cercanas a la supervivencia de dichos pacientes en los países de su entorno. Aunque estos datos no muestran en estos momentos, los avances realizados en los tratamientos del cáncer y que se reflejarán seguramente en los datos de la próxima década. Así tenemos como ejemplo que en el Reino Unido en los últimos cuarenta años la supervivencia del cáncer se ha duplicado hasta un 50% al cabo de 10 años, aumento determinado por un extraordinario aumento de la supervivencia de tumores, tales como los de mama y colorrectal, aunque en el caso de los otros tumores la supervivencia permanece siendo similar a la de España.

España muestra datos que lo presentan como uno de los países europeos donde se diagnostican y mueren más personas por cáncer, aunque estas cifras se nivelan si comparamos la incidencia y la mortalidad ajustada por edad en toda Europa.

En España, durante los últimos años se ha venido produciendo un aumento sostenido del número de pacientes con cáncer, no como consecuencia de un significativo aumento poblacional, sino básicamente por el desarrollo y aplicación de técnicas de detección precoz de tumores, y por un importante aumento de la esperanza de vida de sus habitantes. El proceso de envejecimiento de una población, al mismo tiempo longeva, se convierte en un factor fundamental para el desarrollo de tumores malignos como consecuencia, entre otros, de un aumento significativo de la acción de los factores de riesgo sobre esa población. Al mismo tiempo, las informaciones prospectivas sobre tumores están sometidas a los cambios que producen la acción personal, social e institucional sobre los factores de riesgo controlables como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad y el sedentarismo. Estos cambios modificarán la estimación futura de pacientes con riesgo de padecer cáncer.

Anteriormente hemos señalado que en España, en términos generales, la mortalidad por cáncer ha disminuido de forma importante durante las últimas décadas. Estas tendencias expresan de manera clara los avances en la supervivencia de los pacientes con tumores malignos, como resultado de las mejoras en los planes y actividades preventivas, el avance cualitativo de los procedimientos de diagnóstico precoz, los progresos terapéuticos, y la disminución sustancial de la prevalencia del tabaquismo en hombres. Es necesario precisar que esta disminución no se ha producido de manera uniforme entre los diferentes cánceres; por ejemplo, el ya señalado caso de la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres, que ha venido aumentando a causa de la incorporación progresiva de la mujer al hábito tabáquico.

En este orden de ideas, una de las dimensiones de esta problemática más importantes y a tener en consideración, ya que podemos incidir sobre ella, es que de acuerdo con los datos publicados por la OMS en su Informe Mundial del Cáncer 2014, aún vigentes, alrededor de 1/3 de las muertes por cáncer son debidas a causas y factores que pueden ser evitados. El más importante de ellos es el tabaquismo, al cual los estudios le asignan un elevado grado de responsabilidad en las enfermedades referidas a los pulmones de hasta un 33% a nivel global; las infecciones, responsables de un 18% de los tumores malignos, fundamentalmente en los países semi-industrializados o en vías de desarrollo; y el alcohol, factor determinante de hasta un 12% de los tumores malignos en el mundo.

Cáncer de Pulmón

1.2.2 Incidencia, prevalencia y supervivencia

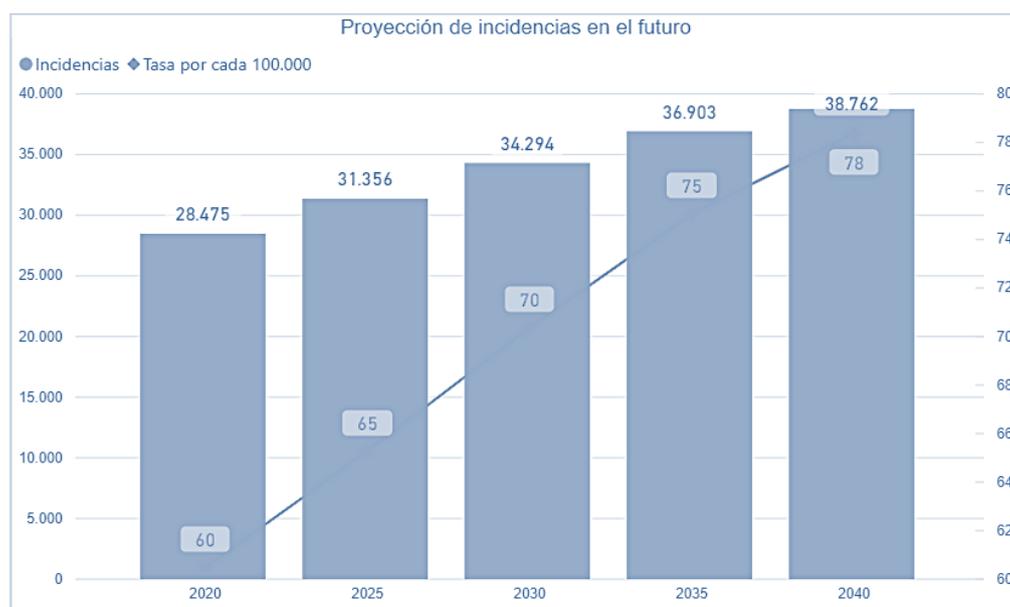
La información epidemiológica sobre el CP es un fundamento insoslayable en la necesaria toma de conciencia, sobre la magnitud y las consecuencias del problema y la necesaria planificación, con acciones y recursos, para enfrentar la problemática referida a la atención de los pacientes afectados.

La prevalencia está determinada por la supervivencia, lo que implica que será más elevada en aquellos tumores con mayor supervivencia y, por el contrario, los tumores con supervivencia más reducida tienen una prevalencia menor, aunque se detecten con mayor frecuencia. Como ejemplo y en comparación con el CP, tenemos que en el 2012 se diagnosticaron en España 25.215 pacientes con cáncer de mama, pero la mortalidad fue sólo de 6.075, lo que hizo que su prevalencia luego de cinco años fuera de 104.210 (SEOM 2017)³¹. Mientras que, para ese mismo año, se detectaron 26.715 casos de cáncer de pulmón y se produjeron 21.118 muertes por esa enfermedad, lo que implicó una prevalencia a los 5 años de solo 28,148 pacientes.

Una alerta importante en el reporte de la OMS es el preocupante aumento del cáncer de pulmón en las mujeres, el cual alcanza 8,4% de los diagnósticos de cáncer, señalando al mismo tiempo, que los cánceres de pulmón, mama y colorrectal son los tres principales tipos de cáncer en términos de incidencia. En nuestro país, según estimaciones de REDECAN, un dato relevante a destacar, lo constituye el que el CP ha pasado de ser el cuarto tumor más diagnosticado en mujeres en 2015, a tercero en 2020, ascenso que entre otras causas está vinculado al aumento del número de mujeres incorporadas al consumo de tabaco.

Por otro lado, en el 2018 con los datos aportados por el INE, GLOBOCAN proyectó un aumento lineal estimado de la incidencia de 60 casos por cada 100.000 habitantes hasta 78 casos en 2040. Alcanzando los 38.762 casos para ese año aproximadamente (Figura 6).

Figura 6. Proyección de incidencia del CP en España. GLOBOCAN 2019 - OMS.



1.2.3 Supervivencia

En cuanto a la supervivencia a nivel global del CP, Eurocare-5 indica para España en el periodo completo de estudio (1999-2007) una supervivencia relativa a un año del 37,7% y del 10,7% a los 5 años ³⁵. En general, la supervivencia del CP tiene que ver de manera directa con el tiempo y desarrollo de la enfermedad al momento de su detección. Los CP detectados en momentos tempranos y por ello con menor tamaño, tienen significativamente mayor posibilidad de curación. Por el contrario, un estadio más avanzado del CP al momento de su detección reduce considerablemente las perspectivas de curación. Es por ello por lo que el estadio del CP al momento del diagnóstico es un importante dato sobre el pronóstico de supervivencia. Siendo el de mejor pronóstico el

IA, de menos de 2cm y sin la concurrencia de otra afectación, y luego el IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, y IV, ya extendido localmente o con metástasis a distancia, que es el de menor probabilidad de curación y seguro desenlace fatal ^{15 13}.

A finales del 2016, la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), a través del desarrollo de una nueva base de datos con 94.708 casos, provenientes de 35 fuentes y 16 países de todo el mundo, expone las supervivencias del CP según su clasificación o estadificación TNM. Así tenemos una supervivencia a los 5 años del 73% de los pacientes con estadio IA, 58% IB, 46% IIA, 36% IIB, 24% IIIA, 9% IIIB, y 13% con estadio IV (Figura 7) ³⁶. Mientras que para los estadios IA1, IA2 y IA3 se estima que, al cabo de 5 años y de acuerdo a la 8ª edición de la clasificación TNM, la supervivencia es del 90%, 85% y 80% respectivamente (Figura 8) ⁷.

Figura 7. Supervivencia global estadio patológico de acuerdo con la séptima edición TNM, agrupaciones utilizando la base de datos disponible para la sexta edición ³⁶.

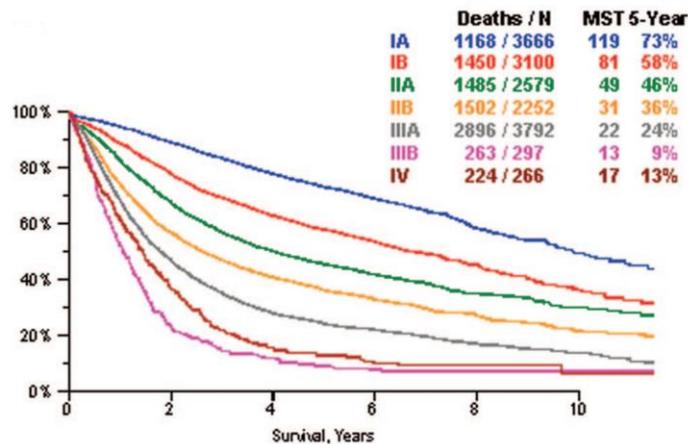
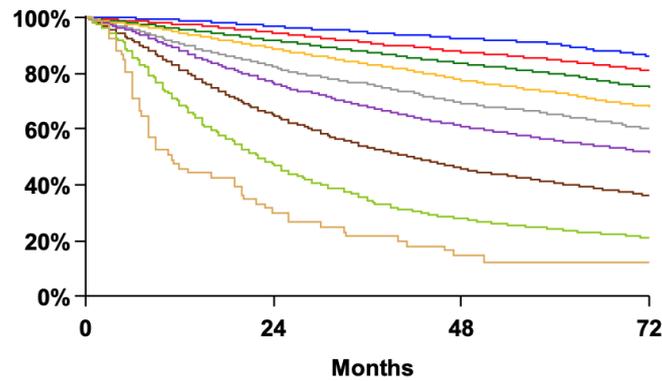


Figura 8. Supervivencia global estadio patológico de acuerdo con la séptima edición TNM, agrupaciones utilizando la base de datos disponible para la octava edición⁷.

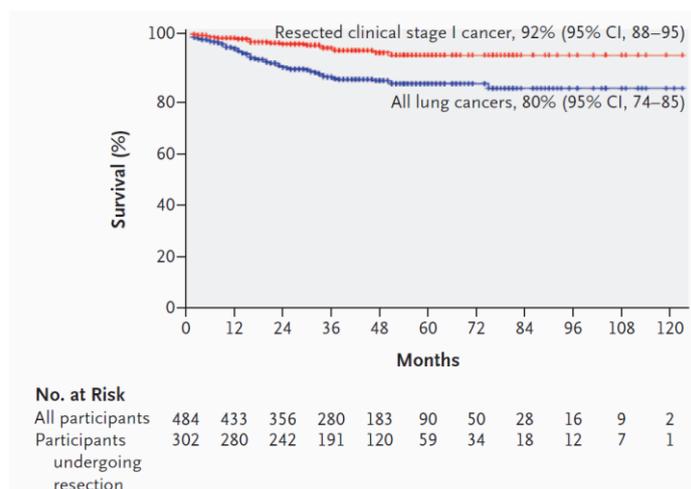


Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	139 / 1389	NR	97%	90%
IA2	823 / 5633	NR	94%	85%
IA3	875 / 4401	NR	92%	80%
IB	1618 / 6095	NR	89%	73%
IIA	556 / 1638	NR	82%	65%
IIB	2175 / 5226	NR	76%	56%
IIIA	3219 / 5756	41.9	65%	41%
IIIB	1215 / 1729	22.0	47%	24%
IIC	55 / 69	11.0	30%	12%

También se ha demostrado en otras series que luego de llevar a cabo una lobectomía con linfadenectomía con intención radical en situaciones de un tumor periférico menor de 2 cm, la supervivencia a los cinco años puede alcanzar un 80 % con tumores entre 1,6 y 2 cm, 85% con tumores entre 1 y 1,5 cm y muy cerca del 100 % en tumores de menos de 1 cm³⁷

Así mismo, en el 2006 Henschke y colaboradores demostraron en del programa de cribado de CP I-ELCAP, supervivencias estimadas a 10 años del 92% (IC 95%, 88 a 95) entre los 302 participantes con estadios I que se sometieron a cirugía en menos de un mes después de diagnóstico (Figura 9)²⁰.

Figura 9. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para 484 participantes con CP. N Engl J Med. 2006" 20.



En estos análisis, las categorías T y N patológicas son esenciales para el pronóstico de la enfermedad (Figura 10) 38.

Figura 10. Factores pronósticos en CPNM sometidos a resección quirúrgica 38.

Factores pronósticos	Relacionados con el tumor	Relacionados con el paciente	Relacionados con el entorno
Esenciales	Categoría T Categoría N Extensión ganglionar extracapsular	Pérdida ponderal Estado funcional	Márgenes de resección Adecuada disección mediastínica
Accesorios	Tipo histológico Grado Invasión vascular Tamaño tumoral	Sexo Carga sintomática	
Nuevos y prometedores	Marcadores moleculares/biológicos	Calidad de vida Estado civil	

La falta relativa de síntomas durante los estadios tempranos o precoces muchas veces tiene como consecuencia diagnósticos tardíos. Es por ello por lo que algo más del 70 % de los pacientes afectados es detectado en estadios tardíos o avanzados. La cirugía en los primeros estadios del CP es el tratamiento más eficaz en relación con la supervivencia y su posible curación. Pero como hemos señalado, solo el 30% de los pacientes son detectados en buen momento para ser intervenidos quirúrgicamente y con intención curación 15, 14.

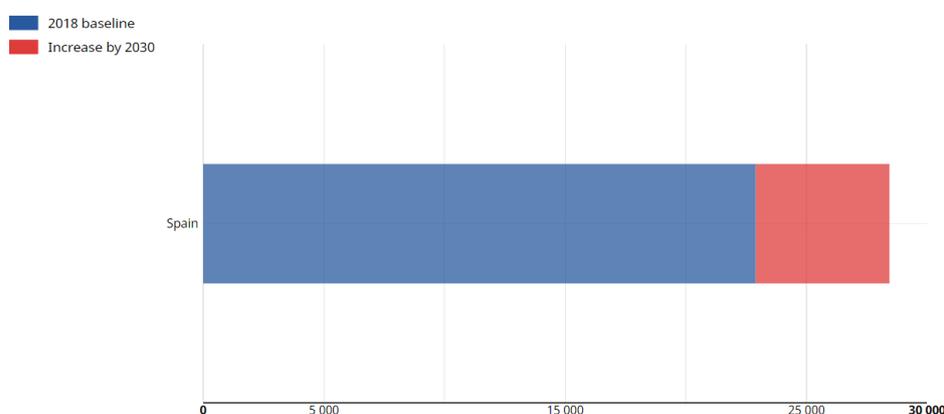
1.2.4 Mortalidad

El CP es una de las principales causas de muerte tanto en hombres como en mujeres y es la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres en 28 países ³⁰. En términos de cifras absolutas, el cáncer de pulmón como primera causa de muertes es responsable de 1,8 millones de fallecimientos (18,4%), básicamente por la razón señalada de las dificultades de un diagnóstico precoz.

En Europa, informaciones recientes indican que en el año 2017 el cáncer de pulmón continuó siendo la causa principal de muertes por cáncer, con una tasa de 33,3/100.000 para un total de 183.400 fallecimientos. El 24 % de las muertes fueron hombres, aunque ha experimentado un descenso de -10,7 % desde 2012; mientras que en mujeres la tasa fue de 14,6/100.000 habitantes, correspondiendo a 92.300 fallecimientos. El 15% de las muertes fueron mujeres, lo cual expresan un aumento del 5,1 % desde 2012.

De acuerdo al Observatorio de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) ³⁹, para el 2019 se proyecta diagnosticar alrededor de 28.000 nuevos casos y se estiman 22.937 fallecimientos por esta enfermedad. Así mismo una proyección realizada por la GCO ⁴⁰ estiman un incremento de 5.542 fallecimientos por año para el 2030 (Figura 11).

Figura 11. Proyección del incremento de la Mortalidad por CP para el 2030. Global Cancer Observatory. IARC - OMS 2018.



Todas estas cifras indican y ponen de manifiesto la mayor agresividad mortal del CP con respecto a otros tumores más frecuentes, pero menos fatales como el de mama, colon o próstata, los cuales son diagnosticados en un 100%, 89% y 65%, respectivamente, en estadios precoces según American Cancer Society (ACS) 2015 ⁴. Estas cifras coinciden en nuestro país en cuanto al CP, el cual se detectó en estadio temprano en un 15% durante el mismo año, según el GECP³.

En consecuencia, la naturaleza del cáncer de pulmón y las cifras de mortalidad respaldan de manera clara y fehaciente, que la única posibilidad de lograr una disminución importante de la incidencia y un aumento de la supervivencia es impulsando amplias campañas de prevención junto a la implementación y sistematización de un programa de cribado, como herramienta eficaz para el diagnóstico precoz de esta enfermedad.

En consecuencia, se impone un impulso organizado, integral y multinstitucional para abordar el reto de un Programa Europeo de Cribado de Cáncer de Pulmón, junto a una campaña antitabaco y donde nuestro país deberá desempeñar un papel de relevante importancia.

1.3 FACTORES DE RIESGO

La identificación de los factores de riesgo del CP no solo es de vital importancia para hacer frente a los efectos y consecuencias de la enfermedad, desde la prevención hasta el tratamiento. Sino que, al mismo tiempo, constituyen una fuente fundamental de información para la identificación y selección de la población que, con un elevado riesgo de padecer la enfermedad, sería la más beneficiada de un proceso de cribado.

1.3.1 Factores exógenos o modificables

Son aquellos, que además de ser evitables y en consecuencia susceptibles de acción sanitaria para reducir sus efectos sobre los niveles de incidencia y mortalidad, son determinantes en el origen del CP. Incluyen factores ambientales físicos, químicos; a ciertos estilos de vida o hábitos relacionados con el consumo de tabaco, alcohol, dieta, etc. y algunas infecciones.

1.3.1.1 Tabaquismo activo y pasivo

La etiología del CP es multicausal y puede estar determinado por diversos factores exógenos o endógenos, genéticos o ambientales, pero no hay ningún tipo de dudas que los patrones temporales y geográficos de incidencia y mortalidad están determinados por el consumo de tabaco, su principal factor etiológico ⁴¹.

Todo consumo de tabaco tiene riesgo, no existe un nivel mínimo que exima de riesgo, aunque la cantidad consumida y la extensión en el tiempo del hábito tabáquico aumentan significativamente el riesgo de CP. Este riesgo se multiplica entre 20 y 50 veces, en términos relativos, en fumadores frente a no fumadores, y aunque se reduce entre los

exfumadores, nunca alcanza el nivel de riesgo de quien no lo ha sido. En tal sentido, a mayor consumo, más tiempo y edad más temprana de inicio del tabaquismo, mayor es el riesgo de desarrollar CP.

Algunos estudios consideran que es a partir de los cinco años de haber cesado el consumo de tabaco cuando se inicia la disminución del riesgo de padecer CP, aunque como se mencionó previamente no se alcanza nunca el nivel de riesgo de quien no ha sido fumador. Se calcula que quienes abandonan el hábito del tabaco a los 60, 50, 40 y 30 años, presentan un riesgo de 10, 6, 3, y 2% de padecer CP a los 75 años de edad respectivamente ⁴².

El consumo de tabaco es el predictor más importante de padecer CP, entre el 10% y el 15% de los fumadores activos lo desarrollan y entre el 80% y el 90% de los casos de CP son a causa del tabaco ⁴³.

Tanto el tabaco como el humo que desprende durante su combustión, están compuestos por un número considerable de sustancias y, donde la nicotina es el componente determinante de la adicción y el alquitrán uno de los más importantes del desarrollo de CP. El humo ambiental que desprende el tabaco contiene los mismos compuestos que el humo aspirado directamente por el fumador, aunque en diferentes concentraciones.

La Food and Drug Administration (FDA) estableció una lista de 90 componentes tóxicos y potencialmente nocivos que forman parte del humo o de productos del tabaco y la IARC, describe 69 carcinógenos identificados en el humo del tabaco. De ese total, once están clasificados como carcinógenos humanos (naftilamina, aminobifenil, benceno, cloruro de vinilo, óxido de etileno, arsénico, berilio, compuestos de níquel, cromo, cadmio y polonio-210), los cuales se encuentran en la corriente principal del humo del cigarrillo, lo que pone de manifiesto el evidente riesgo del consumo de tabaco y en consecuencia de esas sustancias ⁴⁴.

Algunos estudios también han abordado el vínculo entre el llamado tabaquismo pasivo y el CP. A partir de la combustión del tabaco y la aspiración del humo principal por parte del fumador, se crea una corriente secundaria de humo que puede ser inhalada por el fumador pasivo. Esta contiene sustancias tóxicas y cancerígenas que pueden producir patologías similares a las del fumador, tales como la EPOC, asma bronquial y CP ⁴⁵.

En el estudio de Hackshaw AK, Law y Wald ⁴⁶; los autores llegaron a la conclusión de que la exposición de los no fumadores al humo del tabaco ambiental, condujo a la detección de carcinógenos específicos del tabaco en sangre y orina, evidencia epidemiológica y bioquímica que permite confirmar, que respirar humo de tabaco de otras personas es una causa de CP. Hay quienes consideran que estas conclusiones requieren de estudios más amplios que confirmen sus conclusiones.

En este mismo sentido, Hecht y col. demostraron que no fumadores expuestos al humo de tabaco de segunda mano presentaron en exámenes de orina, niveles significativos de nitrosamina (4-metilnitrosamina-1-3pyridyl- 1-butanona), un determinante carcinógeno específico del tabaco ⁴⁷.

Todos los tipos histológicos del CP están asociados al consumo de tabaco, esta relación es mucho mayor en el epidermoide y en el microcítico, y menor en los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes. A pesar de esto, en estudios recientes se ha demostrado que la incidencia del adenocarcinoma pulmonar en fumadores está aumentando, y que podría estar relacionado, entre otras cosas, a cambios en los componentes de los cigarrillos, que implican variaciones en las dosis de carcinógenos que se inhalan al fumar, tales como, una mayor concentración de nitrosaminas específicas producida por un aumento de la dosis de nitratos, los cuales favorecen e inducen al desarrollo de adenocarcinomas ⁴⁸.

1.3.1.2 Contaminación

La contaminación ambiental como factor de riesgo para CP, incluye factores del ambiente externo e interno o domiciliario; y factores laborales. En este sentido, también es necesario diferenciar los factores de riesgo, de los factores asociados o no causales directos y de aquellos que inciden modulando la probabilidad del cáncer.

Uno de los problemas que se plantea, en razón de esta multicausalidad, es la cuantificación del riesgo individual de cada factor y cómo interaccionan entre ellos y en su sinergia con los efectos del tabaco en la carcinogénesis del pulmón.

Contaminación Ambiental

La IARC, órgano especializado sobre el cáncer de la OMS anunció en octubre de 2013 que la contaminación del aire es carcinógena para los humanos (Grupo 1). El Programa de las Monografías de la IARC concluyó, que existen pruebas suficientes de que la exposición a la contaminación del aire causa CP. Los datos más recientes indican que en 2010, se produjeron 223.000 muertes por CP en todo el mundo como resultado de la contaminación del aire. Según El Código Europeo Contra el Cáncer (CECC), en el ámbito de la Unión Europea, los contaminantes del aire exterior e interior son: el amianto en todas sus formas, el benceno, las emisiones de motores diésel y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP); los contaminantes del agua y de los alimentos, son: el arsénico, sus compuestos inorgánicos; y los contaminantes orgánicos persistentes (COP): las dioxinas.

Contaminación Laboral

El cáncer ocupacional o cáncer laboral es un concepto amplio de carácter médico, de relación causal epidemiológica y fisiopatológica de base científica, con aplicación universal, abierto y permanentemente sometido a evidencias. Mientras que el cáncer como enfermedad profesional, es un concepto limitado a la esfera legal, reglamentado, más o menos preciso y poco modificable. Existe un listado de cánceres vinculados a agentes determinados que estarían presentes en el ámbito laboral.

En nuestro país la consideración del CP como enfermedad profesional está establecida en el Anexo I del Real Decreto 1299 del año 2006. En el cual aparecen como agentes causales del CP en el ámbito del trabajo, el Amianto, Arsénico y sus compuestos, Berilio, Bis-(clorometil), Cadmio, Cromo VI y sus compuestos, Radón, Níquel y compuestos ⁴⁹.

El importante y amplio trabajo de De Matteis y Col ⁵⁰ en Italia, en la región de Lombardía, entre 2002 y 2005, sobre 1537 casos y 1617 controles de la población, con determinados niveles de exposición a seis carcinógenos pulmonares ocupacionales conocidos; mostró que los hombres presentan un riesgo mayor de CP cuando están expuestos al asbesto, sílice cristalina y níquel-cromo.

1.3.2 Factores Endógenos o no Modificables

Están referidos básicamente a factores biológicos y genéticos, tales como sexo, edad, raza, existencia de enfermedades predisponentes, susceptibilidad y alteraciones genéticas.

1.3.2.1 Sexo

En general, es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, aunque tienden a igualarse. El estudio multicéntrico de M Kreuser y Col. luego de analizar la duración de tabaquismo entre hombres y mujeres, ajustándolo al consumo y al tiempo transcurrido después de dejar de fumar, reveló estimaciones de riesgo similares. Lo mismo ocurrió con el análisis del consumo de tabaco promedio o acumulado, y también con los análisis estratificados por diferentes tipos histológicos. Otros estudios prospectivos ⁵¹, han demostrado que la mortalidad es mayor en hombres que en mujeres, con hábito tabáquico o no ⁵².

1.3.2.2 Edad

Aunque pueden aparecer tumores malignos en pacientes jóvenes, en términos generales, la probabilidad de CP aparece con mayor frecuencia en edad avanzada, siendo su máxima incidencia entre los 65 y 75 años. El progresivo envejecimiento de la población es un factor que favorece el aumento de esta incidencia.

1.3.2.3 Raza y/o Etnia

Se ha establecido que existe un mayor riesgo de CP en no fumadores afroamericanos y asiáticos que en blancos, aunque esto solo ha podido ser demostrado en hombres afroamericanos, fumadores o no, de entre 40 a 54 años. En el estudio de A Schwartz y Col. se obtuvo como resultado que la diferencia en la incidencia entre los afroamericanos y los blancos, tenía como explicación las diferencias en la cantidad de tabaco consumida entre los participantes del estudio de 55 a 84 años. Pero, que entre los de 40 a 54 años,

los afroamericanos tenían entre 2 y 4 veces más probabilidad de desarrollar CP, de cualquier tipo histológico, que los blancos. Se demostraron diferencias similares en el riesgo entre las mujeres afroamericanas de 40 a 54 años, pero solo para carcinomas de células escamosas y de células pequeñas ⁵³.

1.3.2.4 Antecedentes Personales y Familiares

El riesgo de CP es mayor en aquellos que ya han padecido un primer cáncer. El estudio de M.A. Tucker y Col, puso en evidencia que pacientes supervivientes a CP y otros cánceres relacionados con el tabaco, presentan un mayor riesgo, multiplicado por 3.5, de desarrollar nuevos tumores primarios ⁵⁴.

En el marco de estos antecedentes que favorecen la aparición de CP, tenemos el scar-carcinoma o carcinoma de cicatriz pulmonar, el cual fue descrito por primera vez en 1939, como un tipo de cáncer que se origina alrededor de cicatrices periféricas en el pulmón. Este fenómeno de cicatrización que puede ser el resultado de infecciones, lesiones, enfermedades pulmonares o episodios repetidos de necrosis tumoral.

Los scar-carcinoma se encuentran típicamente como adenocarcinomas subpleurales. Por lo tanto, enfermedades como la tuberculosis, las bronquiectasias, los infartos pulmonares, los cuerpos extraños, la fibrosis pulmonar idiopática, etc., al causar cicatriz o irritación crónica sobre el parénquima pulmonar, pueden ser el origen de un scar-carcinoma ⁵⁵.

Así mismo, familiares directos de quien ha padecido o padece CP, ven aumentado su riesgo de padecerlo. Algunos estudios, sugieren mayor riesgo de CP en parientes de primer grado de pacientes con la enfermedad, incluso, ajustando el riesgo a edad, sexo y hábito tabáquico. El riesgo es mayor en individuos con varios miembros de la familia afectados o cuando el diagnóstico ha sido a edad temprana ⁵⁶.

1.3.2.5 EPOC y Enfisema

Muchos estudios han abordado la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el enfisema como posibles factores de riesgo del CP. Existen evidencias científicas sólidas sobre la asociación entre estas patologías y el CP, la cual se ve aumentada cuando se le adiciona un importante consumo de tabaco. Se asocia, además, que la inflamación crónica y los mecanismos de reparación pulmonar presentes en la EPOC son factores clave en la carcinogénesis pulmonar.

Al mismo tiempo, el estudio de la EPOC y el enfisema y su incidencia en el surgimiento del CP, favorecen el objetivo de reducir costos y aumentar el rendimiento de los programas de detección y diagnóstico como el cribado, y por tanto deberían ser siempre considerados en la selección de candidatos y en la elaboración y desarrollo de protocolos más efectivos para el tratamiento de participantes con elevado riesgo de padecer esta enfermedad.

Las características patológicas de la EPOC son la inflamación de las vías respiratorias pequeñas o bronquiolitis con su consecuente destrucción del parénquima pulmonar. En cuanto al diagnóstico, definido como una alteración funcional respiratoria por obstrucción crónica del flujo de aire, poco reversible, se expresa como un índice FEV1/ capacidad vital forzada (FVC) menor de 0,7 luego de la broncodilatación. La EPOC no es una enfermedad curable, la deshabituación tabáquica es la acción más eficaz de prevención y detención de su progresión ⁵⁷. La EPOC ha sido reconocida como un conjunto de enfermedades heterogéneas, que incluyen dos fenotipos bien caracterizados, la bronquitis crónica y el enfisema.

El enfisema pulmonar se define como una lesión patológica referida a la ampliación de espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, acompañados por la destrucción de sus muros. El enfisema es un fenotipo de la EPOC, aunque puede estar presente en otros fenotipos e incluso en fumadores sin diagnóstico de EPOC ⁵⁸.

Un grupo de investigadores de nuestra institución junto a Wilson y Col. fueron iniciadores de estudios sobre enfisema y riesgo de CP, en procesos de detección masivo utilizando TCBD. En estos estudios, el enfisema visualmente detectado con esta técnica de imagen arrojó como resultado un aumento del riesgo entre 2 y 3 veces de CP. Y cuando se incluyeron la obstrucción de las vías respiratorias y el enfisema en un análisis ajustado por consumo de tabaco, edad y sexo, solo el enfisema permaneció asociado de forma independiente con un mayor riesgo de cáncer. Lo que condujo a este grupo de investigadores a considerar que la detección del enfisema en una TCBD es uno de los biomarcadores de riesgo de CP por imagen más fuerte conocidos y así mismo pareciera ser un marcador característico en tumores más agresivos ⁵⁹.

En este orden de ideas, Sánchez-Salcedo y Col., equipo de investigadores de nuestra institución, a partir del El Programa Internacional de Detección de CP Temprano de Pamplona (P-IELCAP), asociado al I-ELCAP, desarrollado entre el 2000 y el 2014 y en el cual se incluyeron evaluaciones espirométricas, han determinado y confirmado que los pacientes con EPOC tienen un alto riesgo de CP y constituyen una población potencial para mejorar el rendimiento diagnóstico de los programas de detección ⁶⁰.

En otro estudio de-Torres y Col. ⁶¹, incorporo nuevos datos, tales como: condición de fumador actual o anterior y tiempo de abandono del hábito, índice de masa corporal (IMC) y antecedentes familiares de CP. La TCBD y la espirometría se realizaron al inicio del estudio y con un seguimiento de hasta 1 año después, de acuerdo con el protocolo I-

ELCAP. El enfisema se midió cualitativamente y la obstrucción de las vías respiratorias se determinó de acuerdo con las recomendaciones de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD por sus siglas en inglés). En términos de resultados, el mayor número de participantes con CP fueron los de mayor edad, mayor historial tabáquico y una proporción significativamente mayor, en aquellos con obstrucción de las vías respiratorias y enfisema. En el Modelo 3, donde la EPOC y el enfisema se incluyeron en un solo modelo, ambos fueron factores relevantes de riesgo: HR 3.41; IC 95% 1.85–6.29, $P < .001$, y HR 3.26; IC 95% 1.82–5.85, $P < .001$ para EPOC y enfisema, respectivamente.

En consideración de los autores, este estudio confirma, al igual que el NLST y el Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS), el valor de la EPOC y el enfisema como factores importantes de riesgo del CP y demuestra su utilidad en un proceso de detección como el cribado. Esta confirmación se puso de relieve cuando se mide la densidad de incidencia de CP, donde la EPOC y el enfisema mostraron un aumento de 3 veces, de 23 y 21 cánceres por 1000 personas/años, respectivamente, frente a 7 cánceres por 1000 personas/años por EPOC y enfisema en la cohorte completa.

A partir de las bases de datos del PLuSS en los Estados Unidos y el P-IELCAP de la Universidad de Navarra, de-Torres y Col, lograron desarrollar y validar una puntuación específica para la EPOC, la EPOC-LUCSS, que sirve para identificar a los pacientes con EPOC con mayor riesgo de CP, y que serviría de base para mejorar los criterios de selección en un proceso de detección precoz. En esta puntuación EPOC-LUCSS se incluye la edad, el índice de masa corporal, el índice paquetes-año y la presencia de enfisema visual en la TCBD. Los pacientes se clasifican en 2 categorías, una de bajo riesgo (entre 0 y 6 puntos) y otra de alto riesgo (con 7 o más puntos).

Posteriormente, asumiendo como una potencial limitación en la práctica clínica la determinación del enfisema radiológico y, basado en un nuevo estudio, propusieron utilizar la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) como marcador sustituto del enfisema. El nuevo modelo COPD-LUCSS-DLCO, presenta dos categorías de riesgo, bajo (entre 0 y 3 puntos) y alto riesgo (entre 3.5 y 8 puntos) ⁶².

En el 2019 González y Col ⁶³ de nuestra institución evaluaron la relación entre el CP y la presencia, tipo y gravedad de los diferentes subtipos de enfisema y EPOC bajo la evaluación visual mediante TCBD y espirometría. Se seleccionaron 72 pacientes de la cohorte P-ELCAP para comparar cada caso con 3 controles equivalentes por edad, sexo, historial de tabaquismo e índice de masa corporal. Concluyendo que la EPOC y el enfisema visual se asoció significativamente con el CP (OR = 2.8, IC 95%: 1.6 a 5.2; OR = 5.9, IC 95%: 2.9 a 12.2; respectivamente) y que la gravedad del enfisema y el subtipo centrolobulillar se asociaban con un mayor riesgo para CP.

1.3.2.6 Factores Genéticos y Epigenéticos

En el marco de la multicausalidad del CP, una dimensión que ha ampliado el campo de estudios y aportes sobre el CP, lo constituye la epigenética, vale decir, los cambios en el ADN y las proteínas que se unen a él, determinando si se desarrolla o no CP.

Luego de la culminación en el 2003 del Proyecto Genoma Humano, el mundo de la ciencia asumió la importancia de las bases moleculares en el funcionamiento celular, el envejecimiento y en muchas patologías. A partir de la epigenética se han reinterpretado conceptos y se han develado nuevos mecanismos, mediante los cuales la información contenida en el ADN permite descifrar un nuevo lenguaje del genoma, manejando la noción de que nuestra experiencia de vida puede marcar nuestro material genético. Estos estudios han permitido discernir mecanismos epigenéticos en una gran variedad de

procesos fisiológicos y patológicos, que incluyen por ejemplo varios tipos de cáncer, patologías cardiovasculares, neurológicas, reproductivas e inmunes ⁶⁴.

El cáncer es una patología producto de cambios genéticos y epigenéticos del ADN, los cuales contribuyen a la modificación génica de la célula. Estas modificaciones genéticas incluyen pérdida o amplificación de ADN, pérdida de heterocigosidad y mutaciones. En general, se cree que los cambios epigenéticos en el cáncer se deben a alteraciones en las modificaciones de ADN e histonas que producen un silenciamiento de genes supresores de tumores, mientras se activan genes oncogénicos.

Por otro lado, niveles excesivos de algunas enzimas que funcionan como modificadores epigenéticos, sirven como marcadores del cáncer de mama agresivo y están asociados a la metástasis progresiva. Lo que hace probable que sea un favorecedor común a la extensión y reincidencia del cáncer. Las alteraciones epigenéticas tanto a nivel de ADN como de las histonas, proteínas básicas de baja masa molecular, cumplen un rol determinante en la génesis tumoral. Algunos estudios recientes han encontrado que distintos subgrupos de tumores de mal pronóstico, aunque no presenten alteraciones genéticas, pero desregulados epigenéticamente, indican el importante rol que pueden cumplir las modificaciones epigenéticas y/o sus modificadores, en el cáncer.

En el relevante estudio de Baxter, E. y Col. ⁶⁴, de manera resumida, los autores concluyen:

1. La acentuada atención a los cambios acumulados en las secuencias de ADN, responsables de la formación de tumores, ha resultado en un modelo simplificado de la oncogénesis basado en mutaciones aleatorias acumuladas.
2. Proponen centrar la atención en el papel del epigenóma, como modo alternativo de producir células disfuncionales que resultan en cánceres. Indica la necesidad de tener las modificaciones de ADN e histonas correctamente alineadas de modo que se produzca la

expresión de un gen y señala un número grande de enzimas modificadoras. Estas enzimas, capaces de activar o desactivar genes, tienen la posibilidad de transformar una célula benigna en una cancerosa. De hecho, su función normal es garantizar que se expresen los genes correctos y que el nivel de esta expresión y su sincronización, estén coordinados en función de que exista una célula fisiológicamente normal.

3. Plantea que una perturbación de este estado puede hacer que la célula sea inviable o que se produzca un crecimiento excesivo, transformándose en un tumor. En este sentido, es necesario un enfoque sistémico que incorpore adecuadamente toda la información disponible.

4. Para los autores está claro que tanto la hipermetilación como la hipometilación del ADN y las histonas y su estado de acetilación, están asociadas con malignidad, lo que requiere un control epigenético equilibrado.

5. El objetivo de los modificadores epigenéticos plantea estrategias novedosas para la terapia contra el cáncer, tanto en el tratamiento de enfermedades como para su retardo o prevención de resistencia a otras terapias. Un informe reciente encontró que el uso extendido de inhibidores de aromatasa resultó en el reclutamiento de EZH2 y, por lo tanto, aumentó H3K27me3 del gen HOXC10 homeobox en las células de cáncer de mama, lo que finalmente condujo a la metilación y silenciamiento de HOXC10 y la resistencia a los inhibidores de aromatasa. Los agentes de desmetilación del ADN 5-azacitidina y 5-aza-2'-desoxicitidina (decitabina) y los inhibidores de HDAC SAHA (vorinostat) y romidepsina han sido aprobados para uso clínico con el objetivo de revertir el silenciamiento génico mediado por las metiltransferasas de ADN o desacetilasas de histonas.

6. Los crecientes ejemplos, refieren a una gran complejidad y cruce mediado por cambios epigenéticos entre los diferentes inhibidores en el trabajo clínico. Dada la estrecha

interacción entre la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, puede ser necesaria una terapia dual dirigida a ambos tipos de modificaciones epigenéticas.

7. Finalmente, según Baxter y Col. los nuevos fármacos que se dirigen a los componentes de la maquinaria epigenética se encuentran actualmente en desarrollo preclínico o clínico. Sin embargo, se debe tener cuidado al inhibir los modificadores epigenéticos debido a sus efectos fuera del objetivo, como en los objetivos no histónicos para enzimas modificadoras de histonas.

1.4 Clasificación y Estadificación

Debido en parte a los notables avances en la genética y la terapia del cáncer de pulmón en la última década, se han producido una serie de innovaciones en la clasificación de la extensión anatómica y en la clasificación anatomopatológica del CP que no solo tienen interés taxonómico, sino relevancia práctica en la actividad clínica habitual.

En colaboración con la Academia Internacional de Patología (IAP) y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) en el 2015 se actualiza y publica la nueva clasificación del Cáncer de Pulmón propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En ella se describen cambios significativos desde la clasificación de la OMS de 2004 ⁶⁵, la cual ya comenzaba a introducir no solo una clasificación histológica (Figura 12) sino también, información sobre aspectos genéticos y clínicos relevantes a efectos terapéuticos y de comportamiento biológico.

En comparación, existen múltiples cambios importantes para los CP comunes, la mayoría de los cuales fueron adoptados con mínimos cambios a partir de la nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón propuesta en el 2011 ⁶⁶ por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS).

Entre los cambios más significativos de esta edición en comparación con 2004, tenemos: (1) el uso de inmunohistoquímica en toda la clasificación, incluidos los cánceres de pulmón resecado, (2) un nuevo énfasis en los estudios genéticos, en particular la integración de pruebas moleculares para ayudar a personalizar las estrategias de tratamiento a pacientes con cáncer de pulmón avanzado, (3) una nueva clasificación para biopsias pequeñas y citología propuesta por la Clasificación IASLC / ATS / ERS 2011, con un enfoque diferente para la clasificación de los cánceres de pulmón resecado, (4) un enfoque completamente diferente para el adenocarcinoma de pulmón basado en la

propuesta de Clasificación de IASLC / ATS / ERS, (5) restringir el diagnóstico de carcinoma de células grandes solo a tumores resecados que carecen de una clara diferenciación morfológica o inmunohistoquímica con reclasificación de los subtipos de carcinoma de células grandes anteriores restantes en diferentes categorías, (6) reclasificar el carcinoma de células escamosas en subtipos queratinizantes, no queratinizantes y basaloides, con la necesidad de requerir en los no queratinizantes una prueba inmunohistoquímica de diferenciación escamosa, y (7) agrupación de tumores neuroendocrinos en una sola categoría, entre otros.

Figura 12. Clasificación histológica de los tumores de pulmón de la OMS 2015.

1. Adenocarcinoma	12. Tumor tipo glándula salival
1.1. Lepídico	12.1. Carcinoma mucoepidermoide
1.2. Acinar	12.2. Carcinoma adenoide quístico
1.3. Papilar	12.3. Carcinoma epitelial-mioepitelial
1.4. Micropapilar	12.4. Adenoma pleomórfico
1.5. Sólido	13. Papilomas
1.6. Invasivo	13.1. De células escamosas
1.6.1. Mucinoso	13.1.1. Exofítico
1.6.2. Mixto, mucinoso-no mucinoso	13.1.2. Invertido
1.8. Coloide	14. Adenomas
1.9. Fetal	14.1. Neumocitoma esclerosante
1.10. Entérico	14.2. Adenoma alveolar
1.11. Mínimamente invasivo	14.3. Adenoma papilar
1.11.1. No mucinoso	14.4. Cistoadenoma mucinoso
1.11.2. Mucinoso	14.5. Adenoma de glándula mucosa
1.12. Lesiones preinvasivas	15. Tumores mesenquimales
1.12.1. Hiperplasia adenomatosa atípica	15.1. Hamartoma pulmonar
1.12.2. Adenocarcinoma <i>in situ</i>	15.2. Condroma
1.12.2.1. No mucinoso	15.3. Tumores PEComatosos
1.12.2.2. Mucinoso	15.3.1. Linfangioleiomiomatosis
2. Carcinoma escamoso	15.3.2. PEComa benigno
2.1. Queratinizante	15.3.2.1. Tumor de células claras
2.2. No queratinizante	15.3.3. PEComa maligno
2.3. Basaloide	15.4. Tumor congénito peribronquial miofibroblástico.
2.4. Lesión preinvasiva	15.5. Linfangiomatosis difusa pulmonar
2.4.1. Carcinoma escamoso <i>in situ</i>	15.6. Tumor miofibroblástico inflamatorio
3. Tumores neuroendocrinos	15.7. Hemangioendoteloma epitelioide
3.1. Carcinoma de célula pequeña	15.8. Blastoma pleuropulmonar
3.1.1. Carcinoma de célula pequeña combinado	15.9. Sarcoma sinovial
3.2. Carcinoma neuroendocrino de célula grande	15.10. Sarcoma intimal de la arteria pulmonar
3.2.1. Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado	15.11. Sarcoma pulmonar mixoide con translocación de EWSR1-CREB1
3.3. Tumor carcinoide	15.12. Tumores mioepiteliales
3.3.1. Típico	15.12.1. Mioepitelioma
3.3.2. Atípico	15.12.2. Carcinoma mioepitelial
3.4. Lesión pre-invasiva	16. Tumores linfohistiocíticos
3.4.1. Hiperplasia idiopática pulmonar difusa de células neuroendocrinas	16.1. Linfoma extranodal de la zona marginal asociado a mucosas (MALT)
4. Carcinoma de célula grande	16.2. Linfoma B difuso de células grandes
5. Carcinoma adenoescamoso	16.3. Granulomatosis linfomatoide
6. Carcinoma pleomórfico	16.4. Linfoma B de células grandes intravasculares
7. Carcinoma de células fusiformes	16.5. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar
8. Carcinomas de células gigantes	16.6. Enfermedad de Erdheim-Chester
9. Carcinosarcoma	17. Tumores de origen ectópico
10. Blastoma pulmonar	17.1. Tumores de células germinales
11. Carcinomas inclasificables y otros	17.1.1. Teratoma maduro
11.1. Carcinoma linfoepitelioma- <i>like</i>	17.1.2. Teratoma inmaduro
11.2. Carcinoma NUT	17.2. Timoma intrapulmonar
	17.3. Melanoma
	17.4. Meningioma, NOS
	18. Tumores metastáticos

Por otro lado, respecto a la estadificación del CP, por segunda ocasión consecutiva, la IASLC se ha encargado de revisar la clasificación de extensión anatómica del CP basada en las características del tumor primario (T) (Figura 13) ⁶⁷, de los ganglios linfáticos (N) (Figura 14 y 15) y de las metástasis (M) (Figura 16) ⁷. Y a partir de ello su clasificación por Estadios (Figura 17).

Figura 13. T - Estadificación Clínica c(T)NM. TNM 8va Edición ⁶⁷.

TX	No se puede evaluar el tumor primario, o existencia del tumor demostrada por la presencia de células tumorales en el esputo o el lavado bronquial pero sin visualización tumoral por radiodiagnóstico o broncoscopia
T0	Ausencia de evidencia del tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ^a
T1	Tumor de 3 cm o menos en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal) ^b
	T1mi Adenocarcinoma mínimamente invasivo ^c
	T1a Tumor de 1 cm o menos en su diámetro mayor ^b
	T1b Tumor de más de 1 cm pero de 2 cm o menos en su diámetro mayor ^b
	T1c Tumor de más de 2 cm pero de 3 cm o menos en su diámetro mayor ^b
T2	Tumor de más de 3 cm pero de 5 cm o menos en su diámetro mayor o tumor con <i>cualquiera</i> de las siguientes características: ^d
	• Afecta al bronquio principal, cualquiera que sea la distancia a la carina, pero sin afectar a esta
	• Invade la pleura visceral
	• Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar, tanto si afecta a parte del pulmón como si afecta al pulmón entero
	T2a Tumor de más de 3 cm pero de 4 cm o menos en su diámetro mayor
	T2b Tumor de más de 4 cm pero de 5 cm o menos en su diámetro mayor
T3	Tumor de más de 5 cm pero de 7 cm o menos en su diámetro mayor o tumor que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pleura parietal, pared torácica (incluyendo los tumores del surco pulmonar superior), nervio frénico, pericardio parietal; o existencia de nódulo/s tumoral/es separado/s del tumor primario pero en el mismo lóbulo que este
T4	Tumor de más de 7 cm o tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina; o existencia de nódulo/s tumoral/es separado/s del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral

^aTis incluye el adenocarcinoma *in situ* y el carcinoma escamoso *in situ*.

^bTambién se clasifican como T1a los infrecuentes tumores de diseminación superficial de cualquier tamaño cuyo componente invasivo esté limitado a la pared bronquial y pueda extenderse proximalmente hasta el bronquio principal.

^cAdenocarcinoma solitario (no más de 3 cm en su diámetro mayor) con un patrón de crecimiento predominantemente lepidico y componente invasivo de 5 mm o menos en el diámetro mayor de cualquier foco.

^dLos tumores T2 que presenten estas características se clasifican como T2a si tienen 4 cm o menos o si no se puede determinar el tamaño, y como T2b si tienen más de 4 cm, pero no más de 5 cm.

Figura 14. N - Estadificación Clínica cT(N)M. TNM 8va Edición ⁶⁷.

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares e intrapulmonares homolaterales, incluida la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos y/o subcarínicos homolaterales
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales o escalenos o supraclaviculares homolaterales o contralaterales

Figura 15. Mapa ganglionar de la IASLC, con estaciones y zonas. Copyright © 2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

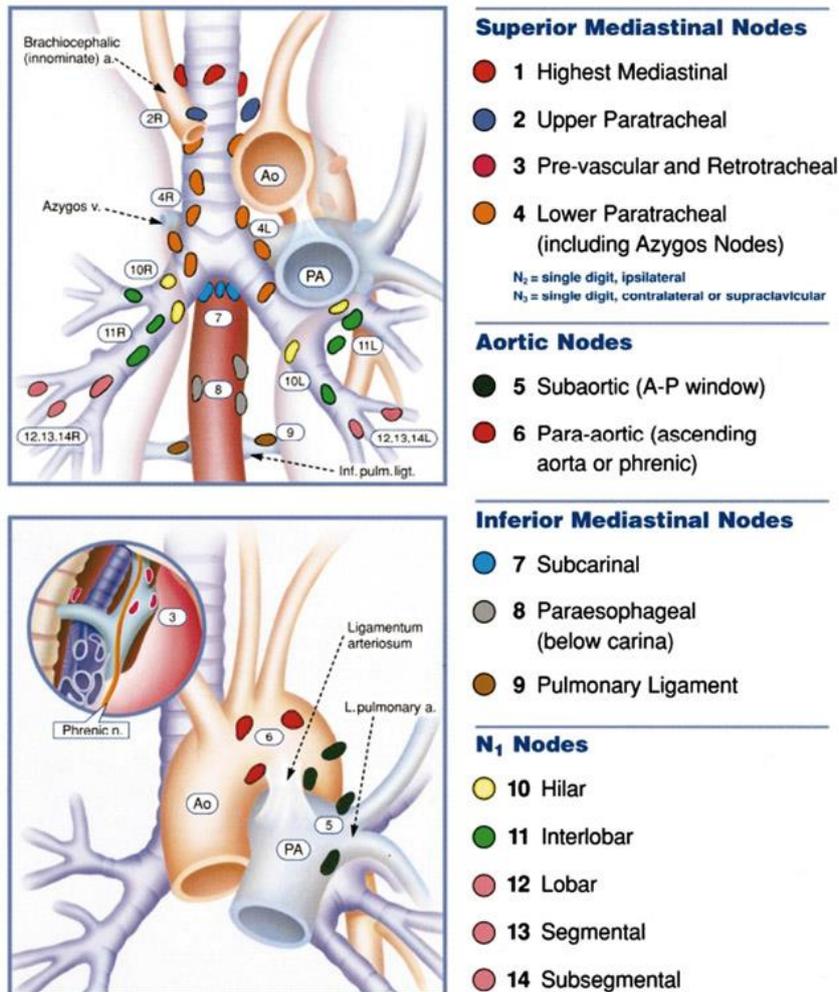


Figura 16. M - Estadificación Clínica cTN(M). TNM 8va Edición ⁶⁷.

M0	Ausencia de metástasis a distancia
	Presencia de metástasis a distancia
M1	M1a Presencia de nódulo/s tumoral/es en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno ^e
	M1b Presencia de una sola metástasis extratorácica en un solo órgano ^f
	M1c Presencia de más de una metástasis extratorácica en un órgano o en varios

^e La mayoría de los derrames pleurales (y pericárdicos) asociados al cáncer de pulmón son debidos al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes los estudios citopatológicos repetidos del líquido pleural (o pericárdico) no revelan presencia de células malignas, y el líquido no es hemático ni es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico indiquen que el derrame no está relacionado con el tumor, debe excluirse como descriptor de estadificación. ^f Incluye la afectación de un único ganglio no regional.

Figura 17. Clasificación Patológica pTNM por Estadios. TNM 8va Edición ⁶⁷.

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Estadio IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a-c, T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a-c, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio IIIB	T1a-c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Estadio IIIC	T3, T4	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a, M1b
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

1.5 Fundamentos del Cribado

El cribado y su papel en el Cáncer de Pulmón

Son varias las dimensiones que confluyen en la problemática del CP y que han determinado que el cribado, se haya convertido en el procedimiento alternativo más eficaz frente a uno de los cánceres más agresivo y responsable del mayor número de muertes por esta enfermedad.

Una dimensión importante lo constituye el hecho de ser una patología cuasi indolora y de muy sutiles manifestaciones durante el primer y largo periodo de gestación y desarrollo. Esto lo convierte en un tumor con propensión a la detección tardía o no temprana, alejando agresivamente la probabilidad de detección en un momento en donde su tratamiento puede conducir a la curación y/o aumento significativo de la supervivencia.

Hoy existe un amplio consenso en cuanto a la estrategia a seguir frente al CP:

1. La de asumir la prevención de manera integral y eficaz, superando las limitaciones de experiencias anteriores, como por ejemplo en las campañas antitabaco.
2. La detección precoz o temprana a partir del cribado, y
3. El tratamiento quirúrgico, el cual ha evidenciado ser más eficaz y eficiente, y con elevadas tasas de curación frente a la quimioterapia y la radioterapia.

Diversos factores han favorecido la posibilidad real de un diagnóstico precoz eficaz. Entre ellos, una actitud profesional responsable, el inicio y desarrollo de una metodología procedimental permanentemente contrastada, los avances y progresos en instrumentos técnicos y científicos y en los protocolos y procedimientos del cribado, el indispensable apoyo institucional y el mejoramiento cualitativo de equipos humanos capacitados en diversas áreas médicas y afines, etc., para asumir con trascendencia histórica la exigencia de enfrentar la grave problemática que representa el CP.

Este reto ha favorecido un impulso extraordinario en el mundo de la ciencia y la tecnología asociada al diagnóstico por imagen, así como en la organización y en las decisiones institucionales públicas y privadas, para asumir la necesidad de una respuesta integral a una problemática de salud y de vida de gran impacto social a nivel global, regional y de cada país en particular. Sin embargo, resta mucho esfuerzo aun para lograr un nivel de gran impacto frente a la inmensa tarea que implica la morbilidad del CP.

La detección precoz o temprana y el correspondiente tratamiento del CP tiene al cribado o screening como procedimiento fundamental. Lo podemos definir como la aplicación de una metodología de selección sobre una población o grupos de personas, aparentemente no enfermos, con el objeto de identificar en fase asintomática, a aquellas que están enfermas o presentan un riesgo importante de padecer la enfermedad. Esta metodología incluye cuestionarios, test, examen físico, y pruebas diagnósticas.

Una demostración clave de la eficacia de una técnica de cribado viene dada por la disminución significativa de la mortalidad asociada a la enfermedad y no exclusivamente por el aumento de la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. En cuanto al CP, lo medular del cribado sería detectar el mayor número de casos en estadios tempranos, lo cual favorece su tratamiento y cura, reduciendo así la mortalidad ⁶⁸.

La organización y desarrollo de un programa de cribado debe estar fundamentado en un conjunto de premisas y criterios, los cuales han sido establecidos básicamente desde finales de la década de los sesenta por JM Wilson y YG Jungner, en sus conocidos Principios y Practicas del Cribado Masivo de Enfermedades ⁶⁹.

La idea central que fundamentan estos principios sería la detección temprana y el consecuente tratamiento también temprano de la enfermedad. Al mismo tiempo se trataría de evitar daños a aquellas personas que no requerirían del tratamiento. Entre esos principios se señalan:

1. La enfermedad debe estar considerada como un problema de salud importante en términos de prevalencia, incidencia y consecuencias individuales y sociales.
2. Debe existir un tratamiento reconocido y aceptado para pacientes con la enfermedad.
3. Deben estar disponible instalaciones suficientes y adecuadas para el diagnóstico y el tratamiento.
4. Debe existir conocimientos sobre los síntomas latentes o tempranos de la enfermedad. Periodo de latencia reconocible o de síntomas iniciales e incipientes que ayudan a localizar y tratar la enfermedad en etapa precoz a pesar de ser un periodo asintomático.
5. Debe haber una prueba o examen adecuado.
6. La prueba debe ser aceptada por la población sujeta al estudio.
7. Debe conocerse y entenderse adecuadamente la historia natural de la enfermedad, incluido su desarrollo evolutivo durante el periodo asintomático.
8. Debe haber una política claramente establecida y acordada sobre a quién considerar y tratar como paciente y a quien aún no.
9. El costo de la búsqueda de casos, que incluye el diagnóstico y el tratamiento del paciente, deben estar económicamente equilibrados en relación con los gastos totales de la atención médica.
10. La búsqueda de casos debe ser un proceso continuo y no por una sola vez.

A partir de los principios anteriores podemos afirmar, sin lugar a duda, que el CP representa un problema importante de salud. La prevalencia y sus niveles de mortalidad lo confirman como un problema de magnitudes extraordinarias en términos individuales y colectivos o sociales. Así mismo, refiere a un problema importante en términos económicos e institucionales, por cuanto exige e implica una adecuada atención de recursos presupuestarios y de gestión por parte de la Administración Pública.

Al mismo tiempo y en relación con consideraciones sobre la enfermedad y el proceso de cribado, debemos agregar que este debe arrojar resultados válidos y confiables, es decir, reproducibles y con sensibilidad y especificidad suficiente. Dicho proceso debe ser eficaz y eficiente tomando en cuenta los falsos positivos, el sobrediagnóstico, la aceptación y satisfacción de los participantes y el rendimiento del programa desde el punto de vista económico y de su relación costo-beneficio.

1.6 Historia del cribado del Cáncer de Pulmón

De la radiografía de tórax (RxT) a la tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TCBD)

El primer estudio masivo de cribado fue llevado a cabo por Brett ⁷⁰ en Londres de 1960 a 1964. Aunque no fue un ensayo aleatorizado, 55.034 hombres fueron asignados para someterse a una radiografía de tórax cada 6 meses durante 3 años (el grupo seleccionado) o un solo RxT al comienzo del estudio, seguido de una repetición de RxT al final del período de 3 años (grupo control). Al final del período de 3 años, se detectaron más cánceres de pulmón en el grupo selectivo en comparación con el grupo control (132 frente a 96 casos). Además, la resecabilidad mejoró en el grupo seleccionado. A pesar de ello, estos hallazgos no demostraron una diferencia en la reducción de la mortalidad específica por CP entre los dos grupos.

Durante la década de los años 70 se iniciaron varios estudios controlados y aleatorizados sobre fumadores y candidatos de elevado riesgo de padecer CP, que sirvieron para evaluar la efectividad de la RxT y la citología de esputo.

Los estudios impulsados por el National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos y ejecutados por la John Hopkins Medical Institution, el Memorial Sloan Kettering Cancer Center y la Mayo Clinic, permitieron evaluar la capacidad de dichas técnicas en la detección del CP en el proceso de cribado.

En estos estudios se detectaron un mayor número de tumores en estadio temprano, lo que favoreció a una mejor tasa de supervivencia, pero sin alcanzar una disminución de la mortalidad ^{71,72}. Esta conclusión fue ratificada al inicio de los noventa, cuando el NCI programó el estudio Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO). Programa que ratificó, al cabo de 13 años, que el cribado con RxT no conducía

a una disminución de la mortalidad por CP. Se trató de un estudio aleatorizado y multicéntrico que durante 4 años contrastó las RxT con las de un grupo de control que había recibido atención médica habitual.

La llamada Tomografía Axial Computada (TAC), inventada por el físico norteamericano A.M. Cormack y el ingeniero inglés Goodfrey N Hounsfield en 1972, por el que recibieron el Premio Nobel en 1979, representó el más impactante y significativo aporte en la evolución histórica de la radiología médica desde el descubrimiento de los Rx por el físico alemán Wilhelm Röntgen a finales del siglo XIX. La construcción del escáner EMI en 1967 significó el fundamento técnico para el desarrollo de la TAC a partir de 1971, cuando se realiza el primer escáner de cráneo en Inglaterra.

La TAC presentada inicialmente para obtener imágenes de la cabeza, se convirtió rápida y ampliamente en una técnica fundamental para la captura de imágenes de todo el cuerpo en la década de los 80. Asumiendo una función de vital importancia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, lo que significó un salto cualitativo inmenso en la práctica médica ⁷³.

Luego de los primeros estudios con scanner en Estados Unidos y algunos países de Europa al inicio de los setenta, la TAC significó un trascendental avance en los diagnósticos por imágenes. En 1972 se introduce con gran impacto y éxito en el mercado estadounidense, en el cual a pesar de su costo su demanda se hizo masiva. En España, las primeras TAC fueron instaladas a principio de los años ochenta y se trataba de un estudio de elevado costo y con pocas instituciones para la prestación del servicio.

La tomografía computarizada helicoidal, la cual aparece en 1989, superó de manera significativa los avances incorporados en la TAC, lo que permitió la toma continua de varias imágenes por cada inspiración, esto fue posible gracias a la sincronía que se daba entre el tubo de rayos X, la camilla y los detectores. En el año 1998, nace la tomografía

computada multidetector, también conocida como multislice (TCBD) y que representó un salto importante en el avance de la tecnología de detección por imagen.

Esta técnica ha experimentado un acelerado desarrollo, producto del progreso científico y tecnológico asociado a ella, lo que ha permitido en breve tiempo la concreción de los modernos TAC Helicoidales y Multicorte, los cuales han abierto inmensas posibilidades del diagnóstico médico por imagen. El desarrollo de la tomografía computarizada desde la década de los ochenta ha favorecido un avance y una oportunidad extraordinaria para el cribado y la detección precoz de los nódulos de reducido tamaño, tantas veces asociados al CP.

La TCBD, ELCAP y el NLST en los Estados Unidos

La utilización en el proceso de cribado de CP de estas eficaces y novedosas tecnologías (TCBD), hicieron realidad el importante logro de imágenes de tórax con una elevada resolución tridimensional y sin necesidad de contrastes intravenosos. Estos avances favorecieron la realización de procesos de cribado fundamentados en la obtención y estudios de imágenes de gran capacidad diagnóstica.

Fue así como en los años 90 se dio comienzo al Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) en las universidades de Cornell y New York. A partir de este proyecto dirigido a la detección temprana de CP en una cohorte prospectiva de 1000 voluntarios con elevado riesgo y asintomáticos, con 60 o más años de edad y con por lo menos 10 años como fumadores y sin padecer de cáncer detectado y en condiciones para ser sometidos a cirugía torácica, se demostró que con esta tecnología y la guía del ELCAP se mejoraba significativamente la probabilidad de detectar los pequeños nódulos no calcificados y, en consecuencia, la detección de CP en etapa precoz y potencialmente curable. Los nódulos

no calcificados se detectaron en 233 casos (23%) en comparación con 68 (6.8%) con RxT. El CP se detectó en 27 (2.7%) frente a 7 (0.7%) con RxT y la patología maligna se detectó en estadio I en 23 de los 27 casos (85%) con TCBD, mientras que con RxT fueron 4 (57%).

Los resultados arrojados por el ELCAP fueron publicados en la revista *The Lancet* en 1999 ¹⁶, lo que favoreció y estimuló la utilización de la TCBD a nivel mundial. Ello condujo de manera inmediata a otro estudio de investigación en el estado de New York en 12 de sus instituciones, llamado el NY-ELCAP y que ratificó los resultados del ELCAP. Al mismo tiempo se iniciaron en 1999 una serie de conferencias y contactos internacionales que dieron como producto, el desarrollo de un protocolo que permitió la colaboración internacional y la integración de datos y resultados a nivel mundial, naciendo así el International Early Lung Cancer Action Project (I-ELCAP).

El estudio I-ELCAP implicó a 38 instituciones en 5 países y a partir de él se implantaron y desarrollaron protocolos estándar para el cribado del estudio y futuros diagnósticos. Este amplio trabajo analizó a 31.567 pacientes con una exploración basal de TCBD y, 27.456 se sometieron a una evaluación anual. De ello resultó que el 13% de los análisis iniciales y el 5% de los realizados al cabo de un año resultaron positivas y de ellos el 85% estaban en estadio I y se estimó, para aquellos sometidos a cirugía, una tasa de supervivencia a los 10 años superior al 90%. En este sentido, el I-ELCAP demostró de manera clara la capacidad de diagnosticar tumores malignos de pequeños tamaños y en consecuencia mejorar la supervivencia y las perspectivas de curación ²⁰.

En el año 2002, el NCI junto al American College of Radiology Imaging Network (ACRIN), impulsaron el NLST incluyendo 33 sitios diferentes en todos los EEUU y con un costo de más de 250 millones US\$. Este estudio incorporó como participantes a 53.454 fumadores o exfumadores con más de 15 años sin fumar, con edades de entre 55 y 74

años, los cuales debían tener antecedentes de al menos 30 años-paquetes y sin síntomas o antecedentes de CP. Los participantes, de forma aleatoria fueron designados para la realización de tres exámenes al año con TCBD o con Radiografía de Tórax Convencional. El estudio reveló en 2010 ⁷⁴, que quienes fueron sometidos a TCBD tenían un riesgo menor, de entre 15% y 20%, de morir de CP que aquellos que fueron examinados con RxT. Durante las tres rondas de exámenes con TCBD el 24.2% fueron positivas, mientras que con RxT solo lo fue el 6.9%. En este ensayo se determinó que se requerían cribar 320 participantes para evitar una muerte por CP, cifra similar a la del cribado de cáncer de mama en mujeres con elevado riesgo. Así mismo, los adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas fueron diagnosticadas en fase temprana, con mayor frecuencia con TCBD que con RxT.

Los resultados del I-ELCAP y el NLST estimularon un impulso importante al cribado de CP con TCBD como procedimiento de detección y diagnóstico de la enfermedad. Lo cual se expresó en una amplia aceptación de los programas de cribados por parte de reconocidas instituciones médicas de los Estados Unidos y de Europa. Así tenemos, que, durante el 2012, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la American Cancer Society (ACS), la American College of Chest Physicians (ACCP) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO) publican una Guía Práctica Clínica fundamentada en la revisión de algunas experiencias de cribado de CP y en los criterios y resultados del NLST, en esta Guía no se estableció una duración y frecuencia del cribado. Durante ese mismo año, la American Association for Thoracic Surgery (AATS), propuso el cribado con TCBD a personas con elevado riesgo de CP (más de 30 paquetes-año), con edad entre los 55 y 79 años, a realizarse anualmente y sin establecer límite de tiempo en cuanto al abandono del hábito tabáquico²⁴. En el 2013, la ACS propone el cribado para el diagnóstico precoz, también apoyado en los criterios del NLST, con participantes hasta

los 74 años, con información adecuada e integral sobre beneficios y riesgos a los pacientes y utilizando instituciones de salud con amplia experiencia y equipos multidisciplinar. Esta propuesta incluía un programa de abandono del hábito de fumar.

En el 2013, la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) ²² propone el proceso de cribado a adultos sin síntomas, con edades comprendidas entre los 55 y 80 años de edad, con una historial de tabaquismo de al menos 30 años-paquete y haber fumado en los últimos 15 años. Cabe señalar, que las compañías de seguros en EE. UU. están obligadas a cubrir cualquier proceso que la USPSTF califique de grado B de evidencia, pues la recomendación de grado B implica que está cubierta por la Ley de Cuidados de Salud Asequible.

Ese mismo año, la agencia Center for Medicare and Medicaid Service (CMS) y su comité asesor Medicare Evidence Development & Coverage Advisory Committee (MEDCAC) se opusieron a la cobertura de la detección precoz, con el argumento de la presencia en dicho proceso de una tasa elevada de falsos positivos, de la dificultad de asegurar imágenes de gran calidad y reducida dosis de radiación, junto a carencias en los protocolos de seguimiento e interpretación de resultados. Sin embargo, a principio del 2015 Medicare, contrariando la opinión de su comité asesor, asumió la decisión de la cobertura de los pacientes entre 55 y 77 años, sin sintomatología, con un historial de 30 años-paquete o más, fumadores o exfumadores de menos de 15 años como tales.

Estudios aleatorizados en Europa

A partir de la década del 2000 se iniciaron y desarrollaron en Europa diversos estudios, favorecidos por el proceso y los resultados preliminares del NLST. Entre ellos tenemos:

El Multicentric Italian Lung Detection (MILD), el cual comenzó como un estudio de observación, en el año 2000 en Milán, dirigido a determinar las capacidades de la TCBD en un año y el uso de la PET de manera selectiva. Este estudio continuó en el 2005, aleatorizado y comparando la TCBD anual y bianual con observación. Incluyó 4099 participantes, 1.190 en el grupo a estudiar anual, 1.186 en el bienal y 1.723 en el grupo de control. El brazo TCBD mostró un riesgo 39% menor de mortalidad por CP a los 10 años en comparación con el brazo de control, y una reducción del 20% de la mortalidad general. Así mismo, se apreció un beneficio significativo del TCBD más allá del quinto año de detección, con una reducción del 58% en el riesgo de mortalidad por CP y una reducción del 32% de la mortalidad general⁷⁵. Posteriormente el mismo grupo concluyó que no hubo evidencia de un efecto protector de la TCBD anual o bienal ⁷⁶.

El Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST), este estudio, de manera aleatoria, entre 2004 y 2006 asignó exámenes de detección anual con TCBD a 4104 participantes, fumadores y no fumadores. Este proceso se realizó durante 5 años y confrontado con un grupo de no examen o no screening. Se exigió un historial de tabaquismo de al menos 20 paquetes-año. Se aplicaron tomografías computarizadas basales a 2052 participantes. Los nódulos pulmonares detectados se clasificaron según el tamaño y su morfología, y los no calcificados entre 5 y 15 mm se escaneaban de nuevo a los tres meses, y si aumentaban de tamaño en un 25% de su volumen o duplicaba su volumen en menos de 400 días, implicaba iniciar un proceso de estudio.

En cuanto a los resultados, en el grupo de estudio se encontró un mayor número de CP que en el grupo de control (64 frente a 24) y el mayor número de CP en estadio temprano (48 frente a 21 con estadios I-IIIB). Así mismo, los CP en estadios avanzados fueron más frecuentes en el grupo de control. El DLCST hizo un seguimiento de los participantes durante 5 años luego del final del cribado. Pese a un mayor número de CP y más estadios precoces en el grupo de estudio y más estadios avanzados en el grupo de control, no hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad por CP entre ambos grupos, aunque los resultados en los subgrupos de alto riesgo (EPOC, fumadores de más de 35 años y ancianos) se asemejan a los del NLST.

Este estudio puso de manifiesto que la detección precoz puede favorecer un tratamiento invasivo mínimo y puede realizarse con una tasa relativamente baja de falsos positivos en comparación con otros estudios previos ⁷⁷.

El UK Lung Cancer Screening (UKLS), en Reino Unido, un estudio aleatorizado y controlado, dirigido a la detección de CP con TCBD entre 4.055 participantes, con edades de 50 a 75 años y conformados en un grupo de estudio (2028) y otro de control (2027) no cribado y con atención habitual. La selección de los participantes de alto riesgo se hizo a partir de un cuestionario realizado a un universo poblacional de cerca de 250.000 candidatos y 8729 elegibles (11.5%). Los cuestionarios fueron elaborados a partir del modelo predictivo de riesgo Liverpool Lung Project, que define la probabilidad de que se desarrolle CP en un lapso de cinco años, tomando en consideración edad y sexo, historia tabáquica y familiar, antecedentes de tumores malignos no pulmonares y neumonías, así como exposición ocupacional al asbesto. Utilizó un análisis volumétrico de los nódulos y la consideración de su crecimiento de manera semejante al ensayo NELSON. Este estudio piloto evaluó si la detección precoz con TCBD y el tratamiento de lesiones disminuía la

mortalidad frente al grupo control, y demostró que es posible detectar el CP en una etapa temprana, permitiendo un tratamiento curativo en más del 80% de los casos. Así mismo, puso de manifiesto que los beneficios del estudio superan a los riesgos de una manera costo-efectiva. La estimación inicial para la relación costo-efectividad incremental del cribado con TCBD de una sola vez, bajo el protocolo UKLS, fue de £8466 por año de vida ajustado por calidad (AVAC). La rentabilidad se basó en los datos disponibles y se ubicó por debajo del umbral del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) para financiar nuevas tecnologías. Sin embargo, La principal limitación del estudio piloto UKLS, es que no arrojó resultados nítidos y contundentes sobre los beneficios en cuanto a la mortalidad, los cuales son determinantes en la rentabilidad del proceso ⁷⁸.

En el caso de España, El **Programa Internacional de Detección Precoz de CP con TCBD de Pamplona (P-IELCAP)**, iniciado a partir del año 2000 y hasta el 2014 por la Clínica Universidad de Navarra, significó un punto de inflexión en cuanto al cribado de CP en España, pues hasta ese momento la experiencia era muy limitada. Este programa de cribado se incorporó al I-ELCAP, siguiendo su protocolo y empleando la TCBD junto a evaluaciones espirométricas. La experiencia seleccionó a 2.989 participantes, 73% hombres y 27% mujeres, con edades de 40 o más años, fumadores o exfumadores con un consumo acumulado de no menos de 10 paquetes-año.

Las rondas de cribado se realizaron con una mediana de 2 por participantes y no se constituyó grupo de control. Se detectaron 60 cánceres en 53 pacientes, siendo el adenocarcinoma el tipo histológico más frecuente y con el 73% de los mismos en estadio I, mientras que la tasa de supervivencia fue del 70% al cabo de 10 años.

Entre los resultados más importantes del estudio tenemos: El P-IELCAP se sitúa al nivel de otros estudios europeos y confirma la viabilidad, el potencial y la eficacia del cribado de CP mediante TCBD, para la detección precoz y el mejoramiento de las tasas de mortalidad y supervivencia. El P-IELCAP confirmó la relevancia de la EPOC y el enfisema como factores de elevado riesgo para el CP y la importancia de considerarlos en los programas de cribado, los estudios europeos antes comentados no tomaron en consideración estos factores de riesgo, ni en la selección ni en el estudio mismo ⁷⁹.

Implementación en Europa

Ante la evidencia descrita, el cribado de CP en los EEUU se ha expandido con rapidez, mientras que en Europa se sigue discutiendo su implementación. Asociaciones entre las que destacan La European Society of Radiology (ESR) y la European Respiratory Society (ERS) recomiendan el cribado de CP, enmarcado en centros médicos acreditados, con equipos multidisciplinares de alto nivel y con protocolos diagnósticos y de seguimiento que den garantía de calidad en sus resultados y en su coste-efectividad¹⁵.

En noviembre del 2017 un panel de médicos y científicos expertos europeos publica una declaración consensuada que ratifica ante su potencial eficacia en salvar vidas, la importancia de iniciar la planificación, en términos estratégicos, para la conformación e implementación de programas de cribado con TCBD de calidad en Europa ²⁶.

Dicha declaración no solo describe la evidencia científica disponible hasta el momento, sino que también aborda las principales dificultades y consideraciones a tener en cuenta para poner en marcha un programa exitoso, puntualizando recomendaciones dirigidas a la reducción de resultados falsos positivos y efectos adversos de un programa de cribado.

El Nederlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek, conocido como el ensayo NELSON, se constituyó en la más amplia experiencia de un cribado de CP en Europa. NELSON fue el segundo ensayo, luego del NLST, de gran amplitud, prospectivo, controlado y aleatorizado, que ha permitido demostrar una disminución significativa de la mortalidad por CP utilizando TCBD ²⁶.

Este estudio se inicia en septiembre del 2003 en Holanda y Bélgica. En primer lugar, se propuso determinar si con la TCBD era posible disminuir la mortalidad por CP en personas con elevado riesgo de padecer la enfermedad, frente a un grupo de control que no sería sometido a ningún estudio.

El estudio reclutó participantes de los Países Bajos y Bélgica, seleccionados entre los que habían respondido un cuestionario de salud y a quienes se les hizo seguimiento durante más de 10 años a partir de registros nacionales e informes de casos. En el estudio participaron 15.822 personas con elevado riesgo de desarrollar CP, 7.915 en el grupo de estudio y 7907 en el de control, y se propuso un cribado basado en volumetría, criterios estrictos y aumento de los intervalos o lapsos de detección para luego comparar los resultados entre las diversas rondas entre hombres y mujeres y frente a otras detecciones.

Los grupos, el de cribado y el de control tenían características basales similares, tales como edad y proporción por género, antecedentes de tabaquismo y de exfumadores. El 84% de los participantes eran hombres, 55% fumadores en el momento y, la edad promedio de 59 años. El protocolo de TCBD incorporó la lectura centralizada de las imágenes y el monitoreo de los nódulos pulmonares, su volumen, y el tiempo de duplicación de dicho volumen.

Se incluyeron todos los participantes con CP detectados durante las primeras tres rondas y fueron detectados 209 CP entre 200 participantes. De dichos cánceres, el 70.8% fueron

detectados en estadio I, mientras que 8.1 % lo fueron en estadio IIIB o IV y, 51,2% resultaron adenocarcinoma.

Las diferencias en el estadio del cáncer, la histología o la localización no fueron importantes entre las diversas rondas. En este sentido, lo que si resulto importante, fueron las diferencias de estadios entre los CP detectados entre hombres y mujeres, estas últimas fueron diagnosticadas en un estadio más temprano que los hombres. En comparación con otros ensayos en cuanto al estadio del CP, en NELSON se detectaron con mayor frecuencia en estadio I y con menor frecuencia en IIIB-IV.

Los resultados del NELSON fueron presentados y publicados en la 19ª Conferencia Mundial sobre el CP de la Asociación Internacional para el Estudio del CP (IASLC) ²⁷. para ser posteriormente publicados en febrero del 2020 ²⁸, confirmando que, en comparación con los procesos habituales, la detección de CP con TCBD, en una población de alto riesgo de fumadores y exfumadores (más de 10 cigarrillos/día durante más de 30 años o más de 15 cigarrillos/día durante más de 25 años) en edades comprendidas entre los 50 y 75 años, puede reducir significativamente las muertes por CP a los 10 años en un 24% en hombres y hasta en un 33% en mujeres en comparación con el grupo control.

En resumen

1) La confirmación de la capacidad diagnóstica y de detección de la TCBD en personas con un elevado riesgo de desarrollar CP. Los resultados de los casos en estadio I así lo confirman. Cerca de la mitad de los CP diagnosticados en el brazo de detección fueron en etapas tempranas y, entre el 65% y el 70% fueron estadio IA a II; mientras que alrededor del 70% de los CP en el brazo de control estaban en estadio III - IV en el momento del diagnóstico.

2) La importante capacidad protectora del cribado con TCBD, en tanto que favorece la detección en estadios tempranos del CP, aumentando las posibilidades reales de curación y mejorando significativamente las cifras de supervivencia y mortalidad. La TCBD contribuyo a disminuir la mortalidad en un 24% en hombres y hasta un 33% en mujeres, durante un lapso de 10 años.

El 25 de octubre del 2018, posterior a la presentación de los resultados del NELSON en el 19ª Conferencia Mundial sobre el CP, la IASLC a través de un comunicado oficial ⁸⁰, declaró la necesaria iniciación de un plan de conformación, implementación y expansión del cribado de CP con TCBD a nivel mundial ahora que hay dos ensayos aleatorios grandes, bien diseñados y bien ejecutados (tanto de EE. UU. como de Europa) que demuestran una reducción significativa de la mortalidad en poblaciones de alto riesgo y expuestas al tabaco. Enfatizando que la detección temprana debe proporcionarse de manera rutinaria en individuos de alto riesgo, acompañado de programas de deshabituación tabáquica. Así mismo, la IASLC reconoce que para la implementación del cribado con TCBD en todo el mundo, cada servicio nacional de salud tiene la autoridad para decidir su propio curso de acción; sin embargo, instan a sus miembros y otras personas de todo el mundo a:

1. Implementar programas de detección que incorporen un grupo multidisciplinario de expertos y que utilicen las mejores prácticas en la atención de detección con un enfoque en,
2. Identificación de individuos de alto riesgo.
3. Adquisición de imágenes consistentes de alta calidad (de baja dosis de radiación) e incorporación de guías radiológicas, incluidas definiciones de resultados positivos y negativos.

4. Uso de estudios clínicos definidos para "nódulos indeterminados" y para el informe patológico de nódulos.
5. Incorporación de un proceso definido para intervenciones quirúrgicas u otras intervenciones diagnósticas de nódulos sospechosos.
6. Integración del abandono del hábito de fumar en los programas de detección.

En este contexto, la siguiente afirmación del Dr. James L. Mulshine, presidente del Comité de detección temprana de la IASLC es muy elocuente: “El IASLC servirá como un recurso para ayudar a la implementación global de servicios de detección económicos y eficientes. Con la confirmación global del beneficio de salvar vidas de la detección del cáncer de pulmón, debemos actuar para educar y apoyar la detección del cáncer de pulmón. Teniendo en cuenta los resultados confirmatorios del ensayo NELSON junto con los hallazgos del NLST, ahora tenemos evidencia adicional que respalda la implementación de la detección del cáncer de pulmón. El consenso unánime de los expertos en detección del comité es que ahora es el momento para que los líderes internacionales, los gobiernos, los sistemas de atención médica y otras partes interesadas implementen programas globales de detección del cáncer de pulmón, como lo hacen para el cáncer de mama (mamografía) y el cáncer de colon (colonoscopia), que salvan las vidas de innumerables individuos “.

1.7 Controversias del Cribado de Cáncer de Pulmón

Las principales críticas u objeciones al cribado están centradas en cuatro consideraciones básicas, a saber: a) los riesgos de la radiación, b) el sobrediagnóstico, c) coste - efectividad y viabilidad económica de su implantación a gran escala. d) los falsos positivos y e) el impacto psicosocial y en la calidad de vida.

1.7.1 Riesgos de la Radiación

Una de las primeras preocupaciones que han cuestionado el futuro del cribado, ha sido el riesgo por las radiaciones ionizantes. La tomografía computarizada expone a los participantes a la radiación y al riesgo de cáncer inducido por ella. La exposición a sucesivas exploraciones y a otros exámenes como biopsias guiadas por PET-CT, como consecuencia del proceso de detección, plantean una preocupación comprensible por el riesgo asociado.

En la medida que fue creciendo y haciéndose evidente la consideración de la TCBD como instrumento de diagnóstico, se puso de manifiesto el potencial y la capacidad de esta tecnología para la detección precoz de enfermedades subclínicas, susceptibles de curación en estadios tempranos como el CP. Esta dimensión positiva, vino acompañada de la necesaria consideración de los riesgos y costos de la utilización de esta tecnología. Así, se inició la evaluación y la discusión sobre los riesgos de la exposición a la radiación ionizante de las pruebas diagnósticas y sus probabilidades de producir cáncer, frente a sus potencialidades benéficas.

El riesgo de que la exposición a la radiación que implican las pruebas diagnósticas produzca cáncer es muy bajo, pero su existencia obliga a continuar reduciéndolo y a ampliar los beneficios de la TCBD. Un análisis de datos pertinentes sobre 15 países, llevo

a estimar de que entre el 0,6% y el 3,2% de los cánceres detectados entre pacientes de 75 años, eran atribuibles a las radiaciones por radiografías y tomografías computarizadas. Finalmente, este estudio fue cuestionado por estar basado en un cúmulo de suposiciones y sin respaldo objetivo suficiente, lo cual fue posteriormente aceptado por los autores, aunque acompañada de la afirmación de que, si hubo sobreestimación de los riesgos, pero no subestimación ⁸¹

Algunos autores llegaron a afirmar que el riesgo era muy elevado y estimaron en 2.500 TCBD para inducir un cáncer. La postura oficial de la American Association of Physicists in Medicine (AAPM) ha confrontado estos cálculos y ha sido muy contundente frente a estas afirmaciones. Esta sociedad asegura que el verdadero riesgo es bajo o inexistente para dosis inferiores a los 50-100 mSv, y que cualquier predicción relacionada con la hipotética incidencia de cáncer o muertes atribuidas a dosis tan bajas es solo especulación ⁸².

Por otro lado, el estudio INWORKS ⁸³, que investigó el riesgo de cáncer en trabajadores expuestos a radiación ocupacional, demostró que el riesgo asociado a dosis acumuladas por debajo de los 100 mGy (1 mGy = 1 mSv) es testimonial.

En otro estudio, C. Rampinelli y su grupo ⁸⁴, del Instituto Europeo de Oncología de Milán, Italia, estimaron que luego de 42.000 TCBD durante 10 años, que incluyeron la exposición a la radiación de TCBD y PET-CT, se produjeron 1.5 cánceres de pulmón inducidos por radiación y 2.4 de otros cánceres importantes.

El American College of Radiology (ACR) establece y recomienda para el cribado de CP, un número necesario de TCBD de baja dosis para producir imágenes volumétricas (CTDIvol) de <3 mGy para un paciente de tamaño estándar y el cual varía de acuerdo con el tamaño de los pacientes ⁸⁵.

La mayoría de los estudios, incluyendo el NLST, NELSON y la cohorte I-ELCAP, limitaron el cribado a 3 rondas con TCBD, mientras que las guías y recomendaciones de numerosas y diversas sociedades científicas, son de un cribado indefinido o hasta los 80 años de los participantes. Periodo más extenso que el de 3 a 5 años de la mayoría de cribados actuales. Las guías de USPSTF estiman que el riesgo para un carcinoma inducido por radiación en una persona cribada con TCBD entre los 55 y 80 años es de < 1% ⁸⁶.

El riesgo acumulado para la salud de un individuo expuesto a un gran número de TCBD es incierto, pero probablemente muy bajo o inexistente. Además, no olvidemos que la radiación ambiental que podemos recibir, supera los 2-3 mSv anuales, lo cual equivale a 1-3 TCBD ⁸⁷. Por este motivo, es poco probable que la participación en un programa de cribado suponga un riesgo importante de desarrollar CP.

Por todo lo anterior, podemos asumir que existen suficientes evidencias que demuestran un riesgo muy pequeño de malignidad cancerígena inducida, como producto de la radiación implicada en la utilización de la TCBD. Más aún cuando la ciencia y la tecnología avanzan en la reducción y final superación de dicha radiación. Finalmente, cuando valoramos comparativamente el beneficio real y potencial del cribado de CP con TCBD, en términos de años de vida ganado, supervivencia y reducción de la mortalidad frente al disminuido riesgo de la radiación, la decisión parece clara en favor del cribado con TCBD.

1.7.2 Sobrediagnóstico

Detectar en estadio precoz el CP tiene la inestimable posibilidad de reducir significativamente la mortalidad. Además de detectar tumores agresivos, el proceso también detectará tumores indolentes que podrían no producir síntomas clínicos.

En cualquier cribado se corre el riesgo de detectar tumores que, de no ser diagnosticados, no causarían la muerte del individuo. Estos casos, llamados sobrediagnóstico, afectan negativamente la importancia y el impacto de la detección, porque tienen como consecuencia costos económicos adicionales, ansiedad y morbilidad asociados a la detección y tratamiento de la enfermedad. Es por ello que el sobrediagnóstico se convierte en un factor de duda sobre los programas de cribado ⁸⁸.

El sobrediagnóstico refiere a tumores que no se habrían percibidos de no haber participado el paciente en un programa de detección precoz. Incluye aquellos tumores o lesiones, de pequeño tamaño y con crecimiento lento, que podrían permanecer asintomáticos durante toda la vida del paciente si no hubieran sido detectados en un programa de cribado, también abarca aquellos tumores que aun siendo malignos no determinan la causa de su muerte ⁸⁹.

En este sentido podemos precisar dos clases de sobrediagnóstico:

1. Aquel que durante el programa de cribado detecta la enfermedad preclínica que está en proceso de regresión o que no progresa.
2. Cuando se detecta la enfermedad preclínica y aunque progresa, no lo hace de manera suficiente para permitir síntomas apreciables antes de la muerte del paciente. Esta clase de sobrediagnóstico se presenta sobre todo en pacientes con tumores de lento crecimiento y cuya esperanza de vida es pequeña a causa de su edad y/o morbilidad.

En términos generales, cada una de las definiciones puede conducir a estimaciones distintas de sobrediagnóstico. Así por ejemplo, en el estudio de Humphrey P.A. y sus colaboradores ⁹⁰ sobre cáncer de próstata, y en el cual se asumió el sobrediagnóstico a partir de las características clínicas y patológicas del tumor, se llegó a la conclusión que los cánceres detectados a través del Prostatic Specific Antigen (PSA) probablemente serían clínicamente significativo, pero aquellos estudios que estimaron el sobrediagnóstico a partir de la primera definición serían más numerosos. Un ejemplo referido a la detección de CP es el estudio de Peter B Bach, del Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center de Nueva York ⁹¹, quien constató diferencias similares cuando se estiman los sobrediagnósticos utilizando diferentes definiciones.

En su opinión, las diferencias y controversias tienen su origen en interpretaciones diferentes de la información disponible. Diferencias que tienen como base el instinto clínico de los médicos y la visión de los epidemiólogos, y que se basan en las no coincidencias de las definiciones de sobrediagnóstico. Una opinión relevante y pertinente sobre este polémico tema es la de Bach, quien considera que, desde el punto de vista clínico, el conocimiento actual no permite distinguir entre focos histológicos que representan una malignidad reducida y aquellos que son una amenaza real e inminente. Por lo que, frente a una biopsia positiva, la respuesta de tratamiento radical e inmediato es instintiva.

El sobrediagnóstico sería un sesgo inherente al cribado que distorsiona una lectura objetiva de sus resultados, sobrevalorando su eficacia. En el mismo sentido puede considerarse un tumor detectado en el proceso de cribado que fuera poco agresivo, con el agravante de que los resultados positivos de supervivencia estarían erróneamente alterados por el comportamiento del propio tumor. En este orden de ideas, no debemos dejar de señalar que, por ejemplo, a diferencia del cribado de cáncer de próstata, en el

cual muchos tumores diagnosticados no van a incidir en la supervivencia del paciente, en el de pulmón, la gran mayoría tienen un comportamiento agresivo si no se extirpan cuando se diagnostican precozmente.

En el estudio NLST se ha calculado que algo más del 18% de los tumores diagnosticados en el grupo de cribado mediante TCBD fueron sobrediagnósticos. Aunque el periodo de seguimiento fue relativamente corto, 6,5 años, posteriormente con un nuevo modelo se consideró que dicha tasa estaría sobreestimada ⁹².

Alrededor del 80% de los cánceres sobre diagnosticados se consideraron carcinoma bronquioloalveolar (BAC), una patología considerada ahora como adenocarcinoma in situ, sin mucha dificultad para ser diagnosticada con la TCBD y asociada a un buen pronóstico ⁹³. El mismo modelo determinó que con un seguimiento de por vida, la tasa estimada en el NLST de sobrediagnóstico no BAC sería inferior al 5%.

El sobrediagnóstico siempre implica procedimientos y tratamientos innecesarios con efectos negativos sobre la dimensión física y psicológica del paciente, y determinando al mismo tiempo un aumento de los costos del cribado.

La disminución continua de los sobrediagnósticos es un reto para la ciencia, la técnica y los profesionales asociados a los procesos de detección de CP. La cualificación progresiva del personal médico y el mejoramiento continuo de los protocolos de selección y tratamiento de los participantes en el cribado favorecen la superación de este reto. La aplicación de tratamientos adicionales para reducir las muertes por causas diferentes al CP, junto a la adhesión a los principios y protocolos actualizados de gestión de nódulos, establecidos en la octava edición del manual de estadificación (TNM), pueden reducir de manera significativa el sobrediagnóstico, minimizando riesgos y daño a los participantes y aumentando la efectividad y la eficiencia del cribado.

Más aún se justifican estos avances, cuando los procesos de cribado han dado evidentes resultados en términos de reducción de la mortalidad del CP. Han S.S. y su equipo ⁹⁴, evaluaron la efectividad de 576 estrategias de detección y diagnóstico a partir de la relación: muertes evitadas y sobrediagnósticos, y determinaron que el cribado de CP puede evitar entre 3 y 3.6 muertes por cada caso de sobrediagnóstico, dependiendo de la edad a la finalización del programa. Mientras que en el caso del cribado de cáncer de próstata se evita 1 muerte por cada 5 sobrediagnósticos y en el de cáncer de mama 1 por cada 3.

Finalmente, quisiéramos asumir la reflexión de diversos trabajos, sobre la dificultad de superar como sobrediagnóstico un nódulo detectado y calificado como maligno. La posibilidad real de considerarlo o no como un sobrediagnóstico requiere de un largo y estricto seguimiento a partir de imágenes que expondrían al paciente, a niveles de radiación de mayor riesgo y a importantes situaciones de ansiedad y estrés.

Diagnosticar un nódulo como CP y sin poder saber cómo evolucionará y no tratarlo, resulta poco razonable y ético. En este sentido, el estudio I-ELCAP demostró que pacientes con CP en estadio I y detectados en el cribado, murieron por esta enfermedad al no haber sido tratados.

1.7.3 Coste / Efectividad

Introducción a la valoración económica

La consideración de una perspectiva económica para evaluar la atención de la salud constituye una dimensión de creciente y progresiva aceptación en la formulación de políticas y en la planificación misma de la salud en muchos países del mundo actual. El uso del Análisis de Costo-Efectividad (ACE) se ha convertido en un elemento importante para tener en cuenta en la toma de decisiones sobre temas vinculados a la asignación de recursos escasos al sector salud, pues se trata de una herramienta de gran utilidad para comparar costos y beneficios relativos entre diversas alternativas de salud.

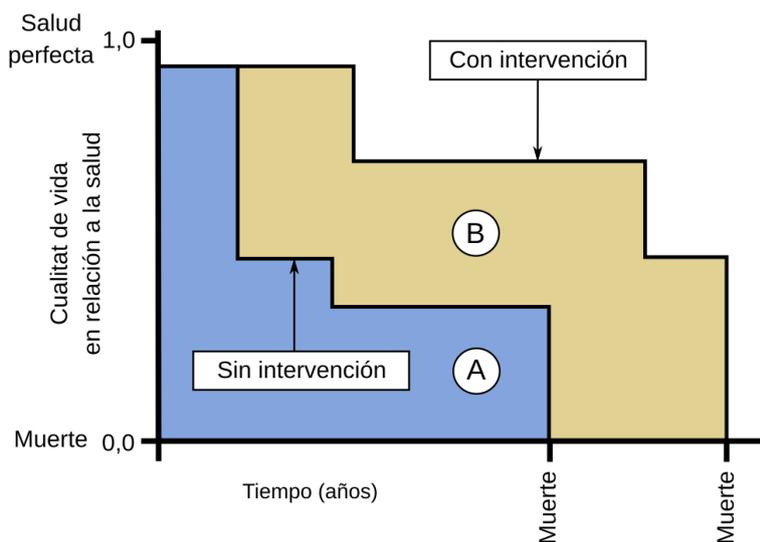
Un elemento clave, por su importancia en la toma de decisiones, para asumir el Cribado de CP con TCBD como estrategia para una acción planificada frente a una enfermedad de grandes consecuencias en la salud pública, refiere a los costos y efectividad del proceso de Cribado. En los últimos tiempos, una constante en el mundo científico y académico ante la necesidad de políticas públicas sobre el CP, lo constituye la discusión sobre los costos de un programa masivo de cribado y, gracias a los incuestionables logros y resultados de esta técnica de detección, cada vez se discute menos sobre su efectividad.

Los QALYs y su capacidad de medir en salud

En los primeros estudios sobre el impacto de una enfermedad en la salud de una población o de un sector social determinado, sólo se abordaban la cuantía o índices de mortalidad, los años de vida potencialmente perdidos, etc. Así, sólo se analizaban las principales causas de muerte, ignorando un número importante de discapacidades asociadas a la enfermedad. Aunque las tasas basadas en la mortalidad son útiles, no suministran información suficiente que sirva de base para hacer adecuados análisis sobre la salud de

una población o el impacto comparativo de una intervención sanitaria (Figura 18), pues no registran los efectos de las enfermedades crónicas, las lesiones y la discapacidad en el estado de salud de la población considerada ⁹⁵.

Figura 18. Relación de QALYs en función a una intervención.



Los QALYs

El año de vida ajustado por calidad AVAC o QALY por sus siglas en inglés: Quality Adjusted Life Years, es una medida del estado de la salud, que considera tanto la cantidad como la calidad de vida. El término AVAC fue utilizado por primera vez por Zeckhauser y Shepard en 1976, para referirse a una unidad de medición de resultados de salud y que relacionaba la duración y la calidad de vida.

La función y utilidad de los AVAC o QALY han sido analizados en diversos estudios, entre ellos el de Gerard K en 1992, donde realizó una amplia revisión de 51 evaluaciones económicas utilizando QALY como medida de resultado ⁹⁶. Poco tiempo después, el QALY fue ampliamente aceptado como estándar de referencia en los estudios de costo-efectividad. Los QALYs se utilizan hoy en la mayoría de las evaluaciones económicas y en buena parte de las instituciones reguladoras que utilizan el costo-efectividad como instrumento vital de sus procesos de decisiones.

Un QALY se define como el equivalente a un año de pleno estado de salud. Cuando el estado de salud de la persona considerada está por debajo de este nivel pleno, los QALY se acumulan a menos de 1 por año y en caso de muerte su valor sería 0 (cero).

Así mismo, el QALY como unidad de medida refiere a las preferencias de los individuos respecto a la calidad de vida que se ha producido por una intervención médica, combinada con los años ganados respecto de un determinado estado de salud.

El cálculo de QALY consiste: el cambio en el valor de utilidad inducido por el tratamiento se multiplica por la duración del efecto del tratamiento para proporcionar el número de QALY ganados.

El QALY asume que la salud está en función de la duración y la calidad de la vida, para determinar los QALYs, se multiplica el valor de utilidad asociado a un estado de salud dado por los años vividos en ese estado. Un año de vida con una salud plena vale 1 QALY (1 año de vida \times 1 valor de Utilidad) (figura 10). Un año de vida en un estado de salud menos que pleno equivale a menos de 1 QALY; así tendríamos, por ejemplo, que 1 año de la vida en una situación con utilidad 0.5 (p. ej. postrado en cama, 1 año \times 0.5 Utilidad) le corresponde 0.5 QALYs. En el mismo sentido, medio año de vida en pleno estado de salud equivale a 0.5 QALYs (0.5 años \times 1 Utilidad) y en caso de muerte se le asigna un valor de 0 QALYs. Los QALYs pueden servir de base para decisiones personales, evaluar programas de salud y establecer prioridades en la conformación de nuevos programas.

En cuanto al uso de los QALYs como medida de resultados, se han convertido en un índice estándar para los estudios de costo y utilidad en salud y han sido asumidos ampliamente en los estudios de costo-efectividad. Los QALYs permiten dar respuesta a la carencia de información comparable cuando se trata de evaluar la utilidad de diferentes programas en el área de la salud ^{97,98}.

Análisis y evaluación económica (AEE)

Los sistemas de salud requieren de generar y proveer servicios sanitarios de adecuada calidad que respondan a una demanda cuantitativamente importante o potencialmente ilimitada en un marco de recursos escasos.

En este sentido, el análisis económico representa un valioso instrumento para mejorar la eficiencia de los procesos de asignación presupuestaria entre los distintos niveles de atención en salud. En términos prácticos, una evaluación económica se define como un análisis comparativo, de cursos alternativos de acción, en términos de sus costos y consecuencias.

Asumimos el AEE como una técnica cuantitativa que permite evaluar programas generalmente financiados por el sector público. La evaluación económica como herramienta, y no como un fin en sí mismo, sirve para generar un mayor impacto en el resultado benéfico de la acción en salud, con equidad y con los recursos limitados y disponibles.

Existen diversos tipos de evaluaciones económicas en salud, sin embargo, todas deben comparar al menos dos alternativas de intervención en términos de sus costos y efectividad. Un primer elemento que incide sobre esta comparación es la perspectiva que para el estudio asuma quien investiga: a) de la sociedad, b) del sistema de salud o c) del paciente.

Técnicamente, existen cuatro tipos de evaluaciones económicas completas: análisis de costo-minimización, análisis costo-efectividad, análisis costo-utilidad y análisis costo-beneficio. Si bien todos estos análisis emplean una metodología similar en la estimación de costos, se diferencian en el método utilizado para estimar los beneficios.

Análisis costo-minimización (ACM): Compara solo los costos de dos intervenciones alternativas bajo el supuesto de que ambas conducen a un resultado o beneficio equivalente en términos de salud.

Análisis costo-efectividad (ACE): En el análisis de costo-efectividad los beneficios de las estrategias a evaluar no son equivalentes y se miden en términos o unidades de morbilidad, mortalidad o calidad de vida. Estas unidades pueden ser: muertes evitadas, años de vida ganados o cambios en los indicadores de calidad de vida, referidos todos a la salud suministrada por las estrategias.

Análisis costo-utilidad (ACU): El análisis de costo-utilidad sintetiza el beneficio en una unidad que considera tanto la cantidad como la calidad de vida obtenida como consecuencia de una intervención. Esta unidad de análisis permite comparar entre sí, distintas intervenciones para distintos problemas de salud. Ya hemos abordado las unidades más conocidas y utilizadas para medir beneficios en los ACU, los años de vida ajustados por calidad (AVACs o QALYs).

Análisis costo-beneficio: El análisis de costo-beneficio (ACB) permite que los resultados de la intervención a evaluar sean expresados en términos monetarios, lo cual hace posible establecer comparaciones entre distintas alternativas, teniendo como referencia la ganancia monetaria neta o razón de costo-beneficio. El hecho que tanto los beneficios como los costos estén expresados en la misma unidad, facilita que los resultados finales sean analizados no sólo desde el ámbito de la salud sino también frente a otros programas de impacto social.

Coste Efectividad del Cribado de Cáncer de Pulmón con TCBD

Es de vital importancia valorar el vínculo entre efectividad y costo en el inmenso reto que significa la detección temprana del CP para poder lograr una reducción importante del número de muertes y un aumento de los años de vida ajustada por calidad.

Existen tres dimensiones importantes que permiten aumentar la efectividad del Cribado de CP y, en consecuencia, disminuir de manera importante su Costo. Estas son:

UNA PRIMERA dimensión referida a importantes avances cualitativos en la selección de los pacientes a participar en el proceso de cribado. Esta incluye tener en cuenta factores de riesgo como la presencia de afecciones respiratorias asociadas como la EPOC y el enfisema pulmonar además de los criterios de inclusión del NLST. Lo que haría de los fumadores con estas patologías, candidatos ideales para un programa de cribado.

UNA SEGUNDA dimensión que incluye los avances científicos y tecnológicos en el ámbito de la radiología y la imagenología. Estos son fundamentales para la detección temprana del CP, como lo demuestra el ejemplo del uso del Tomógrafo Computarizado frente a la Radiografía Convencional ⁹⁹. Así mismo, como ya hemos señalado, el TCBD ha permitido precisar la relación de un importante factor de riesgo como el enfisema, con el CP; mejorando potencialmente el protocolo de selección para un programa de cribado¹⁰⁰.

LA TERCERA dimensión incluye la sinergia que se desarrolla a partir de la información y comunicación entre sectores e instituciones de salud, relacionados en función de su naturaleza y propósitos. Y es allí donde surge, por su importancia en el diseño y formulación de políticas y decisiones sobre la salud pública, lo que se conoce como Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETESA).

La Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETESA)

El Glosario de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) establece que la ETESA, es un proceso sistematizado para la valoración de esas tecnologías en términos de sus propiedades, efectos y/o impactos. En tal sentido, puede abordar tanto las consecuencias directas y deseadas, como las indirectas y no deseadas. Su objetivo primordial es suministrar información relevante para la toma de decisiones en materia de atención sanitaria. La ETESA es realizada por equipos multidisciplinares, los cuales se apoyan en claros criterios de análisis preestablecidos ¹⁰¹. Vale decir, que las Tecnologías Sanitarias refieren a la aplicación de conocimientos teóricos y prácticos estructurados y concretizados en dispositivos, medicamentos y vacunas, procedimientos y sistemas conformados para resolver problemas sanitarios.

Uno de los grandes desafíos para las economías del mundo, en particular las de elevados ingresos, es cómo hacer frente al incremento de los costos en salud, cuyas tasas en las últimas décadas han superado a las del crecimiento del PIB.

En síntesis, el desafío es incrementar el gasto pero garantizando el seguir haciéndolo de manera adecuada y sostenida y en correspondencia con los lineamientos de las políticas públicas. En este sentido, la institucionalización de un organismo o instituto evaluador de tecnologías sanitarias será clave, no sólo para orientar el aumento del gasto, sino además porque la innovación y los avances tecnológicos seguirán creciendo progresivamente. Muchos países desarrollados con servicios de salud financiados han asumido institucionalmente la evaluación económica como una función indispensable de sus respectivos sistemas de salud. Para que la ETESA pueda cumplir su relevante función en la priorización de los recursos del sector salud, ésta debería evaluar no sólo nuevas tecnologías como medicamentos de alto costo; sino, además, intervenciones en los

ámbitos de salud pública y estilos de vida saludable. Al mismo tiempo deberá establecer protocolos de atención y guías que homologuen la práctica clínica en el espacio nacional, tanto del sector público como del privado.

En Europa la evaluación económica muchas veces se realiza como parte del proceso de evaluación de tecnología, que considera los nuevos medicamentos y procedimientos en salud. Los procesos de evaluación de las innovaciones tecnológicas se realizan a partir de criterios referidos a la seguridad, resultados terapéuticos, otras alternativas de tratamiento, la relación de costo-efectividad o costo-utilidad y el impacto presupuestario. En cuanto a España, según el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud está formada por las agencias o unidades de evaluación de la administración general del estado y de las Comunidades Autónomas.

La ETESA española fue creada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) en 2012, con el fin de promover la calidad, eficiencia y sostenibilidad en evaluación de tecnologías sanitarias en el SNS. La misión de la red es generar, difundir y facilitar la implementación de información destinada a fundamentar la toma de decisiones en el SNS, contribuyendo al incremento de la calidad, equidad, eficiencia y cohesión en el mismo.

Posibilidad de un cribado masivo y sus limitaciones

Existen diversas aproximaciones a las interrogantes y respuestas que se plantean en torno al Costo-Efectividad del Cribado del CP. En un primer momento las reducidas perspectivas positivas arrojadas por el PLCO favorecieron que muchas organizaciones científicas no recomendaran el cribado de CP con radiografía convencional. Posteriormente, la experiencia y resultados del NLST incidieron a favor de la difusión y aplicación de la TCBD y el cribado de CP.

Esta nueva realidad es la que plantea la posibilidad de programas de cribado a gran escala o con participación masiva de candidatos seleccionados a partir de criterios claramente definidos y que mejoran sustancialmente la efectividad de la detección. Para su consideración nos apoyaremos en el trabajo de los investigadores de la Universidad Clínica de Navarra, M.T.Perez, E. Cabezas y L.M. Seijo ¹⁰².

Existen diferencias entre los pocos países que asumen la necesidad de incorporar un criterio de rentabilidad para la toma de decisiones en materia de gasto o inversión en salud y atención a la población. Entre ellos, solo Inglaterra en 2014 informa su disposición a pagar como máximo por AVAC, un monto dentro de un rango entre 22.000 y 33.000 euros. Montos fijados por el National Institute for Health Care Excellence (NICE) ¹⁰³, organismo creado en 1999 para reducir las variabilidades en la disponibilidad y calidad de las prestaciones ofrecidas por el Sistema Nacional de Salud de Gran Bretaña.

Los Estados Unidos y Canadá han asumido informalmente un rango entre 20.000 \$ y 100.000 \$. Aunque de manera extendida y no oficial se ha manejado en EE. UU la cifra de 50.000 \$. Mientras que en Suecia y los Países Bajos algunas instituciones de Gobierno y Asesoras, han referido un umbral de 57.000 euros y 80.000 euros respectivamente. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud recomienda que un año de vida ajustado

por discapacidad se valore en un máximo de 3 veces el producto interno bruto per cápita del país ¹⁰⁴.

Algunos trabajos publicados han estimado el coste por QALY del cribado de CP utilizando la TCBD. Por ejemplo, el interesante estudio fundamentado en un modelo matemático y realizado en Estados Unidos a partir de un universo de asegurados del Medicare, mayores de 65 años y de elevado riesgo de CP, concluyo que el costo anual de cribar a un paciente seria de 241 \$ e implicaría un gasto mensual de 1 \$ por asegurado y 19.000 \$ por año de vida ganado ¹⁰⁵. El cribado calificaría como una intervención de elevada costo-efectividad, superior incluso a los programas de cribado de cáncer de colon y mama. Este estudio concluyo, que: “Si todos los beneficiarios elegibles de Medicare hubieran sido evaluados y tratados consistentemente desde los 55 años, aproximadamente 358,134 personas adicionales con cáncer de pulmón actual o pasado estarían vivas en 2014”.

Otro estudio referido a la organización y ejecución de un cribado de CP a gran escala en los EE. UU, se propuso evaluar su impacto presupuestario y la rentabilidad de la detección de la TCBD antes de que se hiciera efectiva ¹⁰⁶. Para ello utilizaron datos de la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud de 2009, CMS y el NLST, los autores realizaron un análisis económico del cribado con TCBD que incluye un modelo de impacto presupuestario y una estimación de costos adicionales por muerte por cáncer de pulmón evitada atribuida a cribado. Según los autores la prueba de TCBD agregará \$ 1.3 a \$ 2. 0 mil millones en gastos nacionales anuales de atención de la salud para tasas de captación de detección de 50% a 75%, respectivamente. Sin embargo, la detección de TCBD evitaría hasta 8100 muertes prematuras por cáncer de pulmón a una tasa de detección del 75%. El costo adicional de las pruebas de detección para evitar una muerte por cáncer de pulmón alcanzo los 240,000 \$.

Este mismo estudio calculo que la organización y ejecución a gran escala del cribado de CP con TCBD en los EE. UU. implicaría un costo de entre 1.300 y 1.900 millones de dólares anuales. En otro trabajo se calculó que, si se cribaran a todos los ciudadanos censados de EEUU con los criterios de inclusión del NLST, se ahorrarían alrededor de \$1.300 millones al año en tratamientos destinados al CP. A partir de este ahorro el costo por QALY estaría cerca de los \$35.000 ¹⁰⁷ .

En Canadá, el estudio pancanadiense realizado entre 2008 y 2011, con 2059 participantes con riesgo de CP, llegó a la conclusión de que el gasto por cribado más el costo de los tratamientos curativos, son inferiores al coste medio de tratar a los pacientes en estadios avanzados de CP y con pocas probabilidades de curación ¹⁰⁸. Este estudio se inició a partir de la premisa de que la implementación de un programa de cribado debía decidirse en base a criterios referidos a usos de recursos y costos. Los datos de los recursos utilizados se recopilaron prospectivamente del Estudio Pan-Canadiense de Detección Temprana del Cáncer de Pulmón utilizando tomografía computarizada de baja dosis (TCBD). El costo promedio por persona para el cribado fue de \$ 453 (con un intervalo de confianza [IC] del 95%, \$ 400- \$ 505) durante los primeros 18 meses de cribado después de un escaneo inicial. Los costos de detección fueron determinados en gran medida por el tamaño del nódulo pulmonar detectado, la presencia de cáncer, la intervención de detección y el centro de detección. El costo promedio por persona del tratamiento del cáncer de pulmón con cirugía curativa fue de \$ 33,344 (IC del 95%, \$ 31,553- \$ 34,935) durante 2 años. Esto fue menor que el costo de tratar el cáncer de pulmón en etapa avanzada con quimioterapia, radioterapia o atención de apoyo solamente (\$ 47,792; IC del 95%, \$ 43,254- \$ 52,200; p = 0.061). La conclusión fue muy clara: “el costo promedio para evaluar a las personas con un alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón usando TCBD y el costo inicial promedio del tratamiento con intención curativa fueron más bajos que el costo promedio

por persona del tratamiento del cáncer de pulmón en estadio avanzado que con poca frecuencia resulta en una cura.”

En Europa, los costos sanitarios y el costo de un QALY considerado razonable, son muy inferiores a los de Norteamérica. Por ello la relación costo-efectividad también es más favorable que en EE. UU.

Así tenemos, por ejemplo, que el ensayo piloto de detección del cáncer de pulmón del Reino Unido: UK Lung Cancer Screening RCT Pilot Trial, demostró que el costo por QALY atribuible al cribado poblacional podría ser de £8.466, unos €12.000 ¹⁰⁹.

En este estudio, se utilizó un cuestionario aplicado en la población para identificar a personas de alto riesgo de CP. Los nódulos detectados en la pantalla de TCBD se trataron mediante un protocolo preespecificado y la rentabilidad se modeló con referencia a la reducción de la mortalidad del National Lung Cancer Screening Trial. La estimación inicial de la relación costo-efectividad incremental del cribado con una sola TCBD, según el protocolo UKLS, fue de £ 8466 por año de vida ajustado por calidad ganado (IC £ 5542 a £ 12 569). Sus conclusiones apuntaron a que es posible detectar el cáncer de pulmón en una etapa temprana y administrar un tratamiento potencialmente curativo en más del 80% de los casos y que el análisis económico sugiere que la intervención sería rentable, pero debe confirmarse utilizando datos sobre la reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón.

En cuanto a la relación, en el marco de un cribado de CP, entre los pacientes con un elevado riesgo de enfermedad y el costo-efectividad del programa, es pertinente traer a colación el estudio de Vaibhav Kumar y Col ¹¹⁰.

En este importante trabajo se aborda el planteamiento de que la detección de CP en personas con mayor riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón mejora la eficiencia de la

detección. En consecuencia, se propone cuantificar el valor de la selección dirigida al riesgo para la detección del cáncer de pulmón en comparación con los criterios de elegibilidad del National Lung Screening Trial (NLST). A partir de un modelo de predicción multiestado aplicado a una población de fumadores actuales y exfumadores elegibles con un horizonte de por vida, el equipo de investigadores se propuso medir: la mortalidad incremental a los 7 años, la esperanza de vida, años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY), y costo y rentabilidad del cribado con TCBD versus radiografía de tórax en cada decil de riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón. Los resultados de este estudio fueron:

- 1.- Los participantes con mayor riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón eran mayores y tenían más condiciones comórbidas y costos más altos relacionados con la detección.
2. Los beneficios incrementales de la mortalidad por cáncer de pulmón durante los primeros 7 años oscilaron entre 1,2 y 9,5 muertes por cáncer de pulmón evitadas por 10000 años-persona para los deciles de riesgo más bajo a más alto, respectivamente.
- 3.- El gradiente de beneficios entre los grupos de riesgo, sin embargo, se atenuó en términos de años de vida y de QALY o AVAC.
- 4.- Las razones incrementales de costo-efectividad (ICER) fueron similares en todos los deciles de riesgo, \$ 75.000 por QALY o AVAC en el decil de menor riesgo a \$ 53.000 en el decil de mayor riesgo.

Finalmente, las conclusiones del estudio fueron: Qué si bien la selección del riesgo como enfoque de la selección, puede mejorar la eficiencia del cribado en términos de mortalidad temprana por cáncer de pulmón por persona examinada, lo obtenido en eficiencia se ve atenuado y moderado en términos de años de vida, QALY o AVAC y costo-efectividad.

La TCBD es una técnica con un costo elevado y al mismo tiempo el número potencial de candidatos a cribar es importante, pero no puede dejarse de lado que el CP y su tratamiento impactan de forma importante en la calidad de vida y en la supervivencia misma de quien lo padece.

De acuerdo con el Boletín Oficial del Estado de marzo de 2014, en España, el costo de una TCBD de tórax sin contraste bordea los €150. Al mismo tiempo en nuestro país se ha generalizado la cifra de 30.000 euros por AVAC, aunque no existe publicación formal u oficial al respecto.

Un estudio simulado y realizado en 2013, permitió concluir que la repetición anual del cribado de CP en un grupo de alto riesgo, con edad entre los 50 y 64 años, es altamente rentable. Al mismo tiempo arribaron a la conclusión de que la propuesta de intervención para dejar de fumar, junto al programa, mejoró la rentabilidad de la detección del CP entre un 20% y un 45%. Las relaciones de costo-utilidad estimadas en ese estudio coincidieron con otras intervenciones de detección de cáncer aceptadas y apoyan la inclusión del cribado de CP con TCBD anual en una población de alto riesgo ¹¹¹.

También podría reducirse el costo del cribado privilegiando pacientes con factores adicionales de riesgo, tales como el enfisema y síntomas asociados con el EPOC y detectados con la TCBD ⁶².

El caso de España

La Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) propone asumir los criterios de inclusión del NLST para llevar a cabo un programa masivo de cribado de CP. A pesar de las dificultades para determinar el número de personas de nuestra población que cumplen con estos criterios de inclusión, los estudios de IBERPOC y EPISCAN sobre el cribado a gran escala en España, pueden servir de referencia para este propósito ^{112,113}.

Según la información del IBERPOC el 13,8% de los españoles con edades entre los 50 y 80 años llenan los criterios de tabaquismo del NLST ($IPA \geq 30$), lo que significa, que algo mas más de un millón y medio de personas serían elegibles para un programa de cribado de CP ¹¹⁴.

Este número se reduciría por la desincorporación de quienes no cumplan con los niveles mínimos de adherencia, los que por causas funcionales y de dolencias deban ser excluidos y quienes tengan más de quince años de abandono del hábito tabáquico. El número de candidatos al cribado estaría alrededor de los 500.000. Asumiendo que entre un 10 y un 15% de los candidatos precisarían de una TCBD de intervalo en base a los resultados de la TCBD anual, sería necesario disponer de los recursos para realizar más de 550.000 TCBD anuales en toda España. Sobre este tema, es pertinente referir que los hospitales integrados en el Servicio Madrileño de Salud realizaron 556.687 exploraciones en el 2015¹¹⁵.

Un estudio realizado en Cataluña por R. Guzmán, L. Molins y Col ¹¹⁶. comparó, a partir de información suministrada por el Sistema Catalán de Vigilancia Sanitaria, los costos durante los primeros 30 meses de los pacientes diagnosticados de CP tratados médica o quirúrgicamente entre los años 2014 y 2016. Así mismo, se estimó la relación costo-beneficio de un programa de cribado de CP con TCBD en esta población.

Los resultados demostraron que: 1. Los pacientes con CP tratados quirúrgicamente tienen mejor supervivencia y se incorporan antes a sus actividades regulares, utilizan menos recursos relacionados con la atención médica y afectan con menos dinero a los contribuyentes y 2. Dependiendo de la incidencia de cáncer de pulmón identificado y tratado en el programa (1-2%), se espera que el retorno de la inversión se alcance en 3-6 años, respectivamente, después de su implementación. Finalmente asumen como conclusión que el tratamiento quirúrgico es más económico y ofrece mejores resultados.

La ERS propone que sean los hospitales con equipos multidisciplinares expertos en el manejo del nódulo pulmonar y con experiencia en detección, diagnóstico y tratamiento del CP quienes asuman la organización y puesta en marcha del cribado masivo de CP. En España, 78 centros hospitalarios de la red de salud pública cumplen con estos requerimientos¹¹⁴. Según el trabajo citado de los investigadores de la Universidad Clínica de Navarra¹⁰², esta propuesta de la ERS implica:

- 1) La realización de más de 7.000 TCBD por centro y por año, con un coste adicional de €120 millones, en el entendido que el 75% del coste de un programa de cribado son las TCBD y que cada examen en nuestro país cuesta alrededor de 150€.
- 2) Plantean que el problema es, más que de costo, de capacidad de atención, puesto que es difícil que con la actual red de centros hospitalarios se pueda hacer frente a dicho número de exploraciones.
- 3) Finalmente, los autores sugieren como alternativa de solución, que el uso de criterios de inclusión más restrictivos podría reducir el número de TCBD a menos de 3.000 por centro y año, tomando en consideración los datos de prevalencia de EPOC del estudio EPISCAN. Esto supondría un aumento asumible del 5-10% de la actividad de los hospitales de alta complejidad, integrados en la red pública y que en la actualidad realizan un promedio de 30-50.000 TCBD anuales.

1.7.4 Falsos Positivos

Otra consideración con la cual se ha cuestionado el futuro del cribado tiene que ver con la presencia de una elevada tasa de falsos positivos, pues, al mismo tiempo que no aportan ningún beneficio al paciente, le generan ansiedad y aumentan de manera importante los costos y los índices de morbilidad y mortalidad de las personas asintomáticas y participantes en un proceso de cribado. Es necesario diferenciar sobrediagnóstico y falso positivo. Este último refiere a un diagnóstico equivocado, es un error de diagnóstico, el paciente no padece la enfermedad que se le ha diagnosticado clínicamente; el sobrediagnóstico es un fallo en el pronóstico, en la previsión asumida para evitar los efectos del cáncer en la calidad y expectativa de vida.

El objetivo fundamental del cribado con TCBD es la detección de nódulos pulmonares y cuyo análisis nos conduzca a una valoración acertada en términos de malignidad o no. La necesaria evaluación y calificación diagnóstica esta signada por la existencia de un número importante de nódulos pequeños y de variadas formas, muchos de los cuales son benignos. Esta evaluación y calificación diagnóstica serán determinantes en el número y tasa de falsos positivos.

La alta sensibilidad de la TCBD en la detección de nódulos sin adecuados criterios de positividad es una fuente de errores en la calificación de malignidad de muchos nódulos diagnosticados. La experiencia evidencia que considerar sólo el diámetro del nódulo y la opinión radiológica conduce a un número importante de falsos positivos, y que cuando se amplía el criterio incorporando parámetros de volumen y crecimiento del nódulo, los resultados varían positivamente.

Las diferentes definiciones de la positividad de un nódulo a partir de su tamaño lineal o volumen incidirán, sin lugar a duda, sobre el número y la tasa de falsos positivos. Así

mismo, tendrán consecuencia en las tasas de exposición a la radiación, las intervenciones invasivas o no invasivas, las resecciones quirúrgicas benignas y las afectaciones sobre la calidad de vida de los pacientes participantes ¹¹⁷.

En los estudios NLST y NELSON los investigadores utilizaron criterios diferentes en las mediciones y puntos de corte para los nódulos detectados y tomaron esos resultados como base para su consideración como positivos o no. En el NLST se estableció como técnica de medición el diámetro del nódulo, mientras que en el NELSON se asumió el volumen y el crecimiento de estos. En el NELSON también se introdujo un tercer resultado de valoración, el indeterminado, con el claro propósito de disminuir el número de falsos positivos. La sensibilidad y la capacidad predictiva negativa parecen ser coincidentes entre ambos protocolos, pero en términos de especificidad, es mayor en el que se basa en volumen que en el de diámetro.

En cuanto a la gestión de la detección de nódulos tenemos el interesante trabajo de Horeweg y sus colaboradores ¹¹⁸, quien a partir de datos del estudio NELSON, abordaron la probabilidad de desarrollar CP dentro de los 2 años siguientes a una TCBD, teniendo como referente el diámetro, el volumen y el tiempo de su duplicación, y propuso umbrales para los protocolos de gestión. Este estudio arribó, entre otras, a las siguientes conclusiones : 1. que los nódulos pequeños, con volumen menor de 100mm^3 o un diámetro menor de 5 mm no permiten predecir CP; 2. que la evaluación diagnóstica inmediata es necesaria para aquellos nódulos grandes, mayores o iguales a 300mm^3 de volumen o mayores o iguales a 10mm de diámetro; y 3. que la evaluación del tiempo de duplicación del volumen sólo se recomienda para nódulos de tamaño intermedio, aquellos con un volumen entre 100 y 300mm^3 o un diámetro entre 5 y 10mm . También es relevante su conclusión en cuanto a que los protocolos de gestión de nódulos basados en sus

umbrales fueron más eficaces que el protocolo simulado de gestión de nódulo de la American College of Chest Physicians (ACCP).

En el NLST, el 24,2% de las TCBD realizadas fueron consideradas positivas. La inmensa mayoría de estos hallazgos, generalmente nódulos de ≥ 4 mm de diámetro fueron falsos positivos (96,4%). Sin embargo, debemos señalar que en el I-ELCAP y el NELSON, se encontraron tasas de falsos positivos mucho más bajas, producto de considerar definiciones diferentes de positividad. A diferencia del umbral de 4 mm de diámetro del NLST, en el NELSON se establecieron otras pruebas diagnósticas para los nódulos mayores o iguales a 500mm^3 de volumen o su equivalente de 9,8 mm de diámetro. Al mismo tiempo se estableció como necesaria, la realización de biopsia a los nódulos pequeños que después del análisis volumétrico presentaran un crecimiento en la TCBD de control. Este procedimiento favoreció el que sólo el 1% de los cribados se consideraran falsos positivos. Mientras que en el I-ELCAP, para realizar otras pruebas adicionales a la ronda basal de cribado, se determinó, que se realizarían cuando el tamaño del nódulo fuera entre 5 y 8 mm y dependiendo de la consistencia del nódulo y de su condición de ser sólido o no. Así mismo, el aumento del tamaño del nódulo determinaría la realización de biopsia ²⁰. El I-ELCAP también demostró a posteriori, que elevando el límite del diámetro de los nódulos hasta 6mm se lograba una disminución importante del número y la tasa de falsos positivos, sin que ello implicara una disminución del número y la tasa de verdaderos positivos. Otro resultado importante del I-ELCAP refiere a la necesaria rigurosidad del seguimiento del protocolo de evaluación de nódulos, pues permitió poner de relieve que más del 90% de las biopsias decididas resultaron positivas, lo cual indica que la alta tasa de falsos positivos no implica necesariamente una alta tasa de pruebas diagnósticas inútiles ¹¹⁹.

Otro aspecto importante por responder es la interrogante sobre la frecuencia o intervalo de evaluación a que se someterán los participantes incorporados al proceso de detección. En los EE. UU. la propuesta que se recomienda es la detección anual, aunque aún no se precisa con claridad la detección óptima en términos de intervalos y rondas de evaluación. El trabajo de N. Sverzellati y sus colaboradores ¹²⁰ sobre los datos de la cuarta ronda del estudio NELSON, después de un intervalo de 2.5 años, proporciona algunas conclusiones pertinentes sobre este tema: 1.- la tasa de cáncer detectado después de este intervalo fue mayor que en el intervalo de 1 año y de 2 años; y 2.- la proporción de enfermedad avanzada fue más elevada en comparación con las dos rondas anteriores. Lo que significa, que un intervalo de 2.5 años redujo la efectividad de la detección.

Los intervalos del proceso de cribado inciden de manera directa sobre el balance de beneficios y efectos negativos. En principio, por la experiencia del NLST, la recomendación es de un año, pues en ese estudio la disminución de la mortalidad se basó en rondas anuales. En el estudio NELSON se produjo un aumento significativo de los cánceres pulmonares en estadios IIIB y IV en la cuarta ronda, en comparación con las primeras tres rondas del cribado. Esto favoreció la sugerencia de que un intervalo de 2,5 años era muy prolongado e inconveniente ¹²¹.

En el estudio MILD, los investigadores llegaron a la conclusión que el cribado bienal sería igual de efectivo que el anual. Algunos análisis a partir de modelos de microsimulación sugieren que un intervalo uniforme de dos años no sería eficaz para detectar CP en estadio IA ⁷⁶.

Así mismo, análisis retrospectivos del NLST afirman que intervalos anuales podrían no ser necesarios para aquellos participantes que resultaron negativos en la TCBD basal o en las siguientes. En este mismo sentido, el NELSON también encontró que la probabilidad de detectar un CP en los siguientes dos años después del TCBD basal es menor para los

participantes con resultado negativo. Por todo esto y a pesar de que el cribado anual pareciera el más efectivo, lo que resulta claro es que la información de la TCBD basal es una fuente fundamental para decidir sobre cómo optimizar los intervalos para diferentes grupos de riesgo, tal como en la detección de cánceres de mama.

Por todo esto, podemos afirmar que el I-ELCAP, el NELSON y otros estudios han demostrado que el uso de un umbral de positividad más restrictivo favorece una disminución importante de la tasa de falsos positivos, pudiendo alcanzar hasta sólo entre 1 el 2% del total de las exploraciones realizadas. Por otro lado, el uso de las magnitudes lineales y volumétricas y el seguimiento con TCBD a corto plazo parecen ser claves en esta reducción.

Otra definición importante y motivo de nuestro estudio, es la del falso positivo del proceso definitivo de cribado que alcanza la sala de quirófanos. El candidato que no solo reúne criterios de sospecha a través de los hallazgos de un TCBD con un nódulo pulmonar indeterminado (NPI), sino también al resto de pruebas complementarias diagnósticas realizadas dentro de algoritmo diagnóstico, que nos son capaces de descartar o definir malignidad y en consecuencia indican una cirugía diagnóstica.

Finalmente, un protocolo afinado y riguroso de evaluación y control de nódulos pulmonares, permite diagnosticar CP en estadio precoz con una reducida tasa de FP y evitando la realización de pruebas invasivas innecesarias, disminuyendo la ansiedad y efectos psíquicos asociados a un hallazgo poco relevante en el cribado. El progresivo avance de la efectividad y la eficiencia del cribado, que asegure la continua reducción de efectos negativos a través de algoritmos y protocolos basados en evidencia, es un reto permanente y el camino necesario.

Falsos positivos, un reto importante del cribado de cáncer de pulmón

Tanto el National Lung Screening Trial (NLST) como el I-ELCAP y el ensayo europeo NELSON, demostraron el importante avance que significó la detección temprana del CP y sus consecuencias positivas en cuanto a la reducción de la mortalidad, en un programa de cribado con TCBD y protocolos de selección y diagnóstico fundados en criterios claramente determinados.

Pero a pesar de estos logros, se planteó la necesidad de superar las insuficiencias y limitaciones que la selección basada solo en los parámetros de edad y tabaquismo, se producían en la detección y que dan como resultado la exclusión de personas con elevado riesgo de padecer CP.

Las posibilidades de mejorar el protocolo de los ensayos fundamentados en la TCBD se pusieron de manifiesto en diversos estudios y momentos, los cuales han favorecido un proceso continuo para su afinamiento, apoyados en la ampliación de criterios de selección, detección y mejora de la tecnología. Criterios que incluyen, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el enfisema como factores de riesgos del CP, hasta la incorporación del tamaño y volumen en la apreciación diagnóstica de los nódulos ^{100,122}.

Como ya hemos señalado, otra dimensión importante en el marco de las limitaciones del proceso de detección basado en TCBD, lo constituye una alta tasa de falsos positivos y sobrediagnósticos, que además de afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes, inciden negativamente en la relación costo-beneficio y en la rentabilidad del proceso de cribado. Vale decir, que tenemos el reto de aumentar la especificidad y mejorar el tratamiento de los pacientes diagnosticados con nódulos positivos.

En este contexto, las posibilidades de mejorar los procesos de detección de CP refieren a dos áreas fundamentales: 1.- Afinar cualitativamente los criterios de selección a partir de la evaluación de los factores de riesgo, con el propósito de lograr una selección óptima del universo poblacional; 2.- Optimizar el manejo de pacientes con nódulos indeterminados, mejorando los algoritmos de toma de decisiones diagnósticas.

Por ello no se debe dejar de considerar jamás la actualización constante e inclusión de todas aquellas herramientas que van demostrando eficacia y contribuyan a cualquiera de estos dos desafíos, ayudando sustancialmente a la mejoría, sostenibilidad e implementación de los protocolos de detección.

Así es el caso de herramientas como el diagnóstico asistido por computadora (CAD) que facilita la interpretación de las TCBD, la Inteligencia Artificial (IA) y el uso de biomarcadores biológicos y genéticos, que ayuden a una efectiva detección temprana o precoz del CP, a una optimización de la selección de los participantes o para ayudar a la calificación certera de los nódulos pulmonares reduciendo al mínimo los falsos positivos del proceso de cribado derivados de nódulos pulmonares indeterminados.

Mejoramiento cualitativo de los criterios de selección

En el estudio de Katki HA y Col.¹²³ los autores se propusieron comparar los resultados modelados de dos estrategias de cribado pulmonar; una, seleccionando a los de mayor riesgo (basada en riesgo) y otra, con las recomendaciones del Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (USPSTF), basada en el subgrupo de fumadores y exfumadores de 55 a 80 años y 55 a 77 años respectivamente, con al menos 30 años como fumadores y exfumadores con menos de 15 años de haber dejado de fumar. A partir de los resultados del estudio, los autores llegaron a la conclusión que entre una cohorte de fumadores estadounidenses de entre 50 y 80 años, la selección de individuos con el mayor riesgo de CP, según lo determinado por los cálculos de riesgo individuales en lugar de los

subgrupos basados en el factor de riesgo (USPSTF), el primer modelo estaba asociado con un mayor número de muertes evitadas a los 5 años (20%), junto con una reducción del número de pacientes necesarios para prevenir 1 muerte por CP (NNC), al ser de 162 frente a 194 del modelo de USPSTF, 17% más bajo. La disminución de este indicador nos refiere a un aumento de la efectividad de la detección, así como la disminución de falsos positivos y procedimientos diagnósticos por reducción de muertes, lo que tiene que ver con un aumento de la eficiencia del proceso, vale decir efectividad con un nivel adecuado de costo.

En otro estudio de 2018, Katki HA y su equipo ¹²⁴, seleccionaron 9 modelos de riesgo de CP y lo aplicaron en diversas poblaciones de cribado de EE.UU, al final de su estudio, 4 modelos, Bach, PLCOM2012, LCRAT y LCDRAT predijeron el riesgo con mayor precisión y obtuvieron mejores resultados en la selección de fumadores con los mayores riesgos para la detección de CP con TCBD.

En el NLST, donde se seleccionaron fumadores de alto consumo, de 55 a 74 años en el momento de la inclusión, con más de 30 paquete/año y exfumadores con menos de 15 años de haber dejado el hábito tabáquico, al cabo de 6 años de seguimiento se redujo la mortalidad por CP en un 20% ²¹.

En este estudio, el 88% de las muertes evitadas ocurrieron entre el 60% de los participantes con mayor riesgo, mientras que en el 20% de los participantes con el menor riesgo las muertes evitadas fueron solo del 1%. La selección basada en el riesgo delimita con mayor precisión los beneficios y los daños de la detección al incluir información detallada sobre todos los factores de riesgo de CP ¹²⁵.

En el estudio de Oluf Dimitri R y Col. a partir de la hipótesis de que el modelo de riesgo de CP HUNT validado, funcionaria mejor aplicado al estudio de detección danés DLCST que los criterios NLST de EE. UU. y el holandés-belga NELSON. El DLCST midió solo

cinco de las siete variables incluidas en el modelo validado de CP HUNT. Se aplicó de nuevo un modelo reducido en esta cohorte, utilizando la misma metodología estadística que en el HUNT original, pero solo basado en la edad, los paquetes/años, la intensidad tabáquica, el tiempo después de dejar el hábito y el índice de masa corporal (IMC) ajustado por sexo. El modelo se aplicó en la cohorte DLCST y se comparó con los criterios NLST y NELSON. Las conclusiones del estudio fueron que el modelo HUNT supera a los criterios NLST y NELSON en todas las medidas de rendimiento predictivo, demostrado en el DLCST. Finalmente, según los autores, a diferencia del solo uso de la edad, los años del paquete y el tiempo de abandono, un modelo de predicción de riesgo clasifica a las personas de acuerdo con un promedio ponderado de muchas variables, lo que permite a la comunidad médica y a las autoridades de salud pública determinar el umbral de riesgo que haría la detección más rentable ¹²⁶.

Detección y diagnóstico asistido por computadora (CAD) e inteligencia artificial

En el marco de las estrategias para reducir los falsos positivos a partir de la superación de sus causas en el proceso de TCBD, ha adquirido gran importancia la incorporación de la detección de los nódulos pulmonares asistida por computadora o CAD (Computer-Aided Diagnosis).

Esta tecnología constituye hoy una relevante área de investigación en cuanto a imagen médica y radiología diagnóstica. En el marco del concepto de CAD, el ordenador indica zonas sospechosas dentro de las imágenes, por lo que funciona como una segunda opinión que sirve y ayuda al radiólogo frente a la necesaria interpretación de la imagen, logrando un mejoramiento importante en el rendimiento y la solidez diagnóstica al mismo tiempo que permite disminuir el tiempo de lectura de las imágenes.

El desarrollo de sistemas CAD junto al necesario desarrollo de software de algoritmos, han potenciado las posibilidades de esta herramienta para la detección y clasificación de nódulos pulmonares a partir de la TCBD, favoreciendo la detección y diagnósticos de nódulos benignos y reduciendo los falsos positivos. Un aspecto relevante en este contexto es caracterizar los nódulos en lo que refiere a precisar con exactitud su tamaño y volumen, y a calcular el tiempo de duplicación. Esto plantea la importancia del desarrollo de software de extracción de propiedades y algoritmos de decisión que puedan clasificar los nódulos detectados en base a características morfológicas como la presencia de lobulación o espiculación en las lesiones; según su localización central, subpleural o periférica; y atendiendo también a características de densidad en cuanto a la presencia o no de calcificación, que podrían ser indicadoras de malignidad o benignidad ¹²⁷.

El trabajo de McWilliam y col. ¹¹⁷ donde se propone un algoritmo para el manejo y determinación de la malignidad de los nódulos solitarios, avanza positivamente en esta dirección. En este trabajo prospectivo los autores se propusieron determinar los factores que podrían predecir la malignidad de los nódulos pulmonares detectados en la primera exploración de TCBD o en el seguimiento. Los datos referían a dos cohortes (Pan-canadiense y BCCA) con 2961 participantes y 12.029 nódulos detectados, de los cuales 144 eran malignos. En el modelo, los predictores de cáncer incluyeron edad avanzada, sexo femenino, antecedentes familiares de CP, enfisema, tamaño del nódulo más grande, ubicación del nódulo en el lóbulo superior, tipo de nódulo parcialmente sólido, menor número de nódulos hallados y espiculación. Según los autores, los resultados de sus modelos mostraron una excelente capacidad de discriminación y calibración, con áreas bajo la curva característica de funcionamiento del receptor de más de 0,90, incluso para nódulos de 10 mm o menos en el conjunto de validación. Lo que los llevo a concluir, que

podían estimar con precisión la probabilidad de que los nódulos pulmonares detectados en la exploración basal de TCBD sean malignos.

En los últimos tiempos, las soluciones CAD convencionales que requieren confirmación visual para reducir los falsos positivos, están siendo desafiadas por algoritmos de aprendizaje profundo que tienen la ventaja de incorporar una exploración automática de las características. Desarrollar un algoritmo de aprendizaje profundo, refiere a intentar modelar un símil de las redes humanas de neuronas, las cuales se conectan dinámicamente para aprender conceptos a partir de estímulos conocidos como “entradas sensoriales”. Los investigadores entrenaron al programa informático para aprender a elaborar un cribado a partir de un volumen determinado de tomografías computarizadas de una base de datos de pacientes con CP detectados con TCBD o biopsia.

En este contexto tenemos el modelo DFCNet propuesto por Masood A y Col.¹²⁸ basado en la red neuronal convolucional (CNN), el cual se utiliza para clasificar cada nódulo pulmonar detectado, a partir de la consideración de cuatro etapas del CP. El rendimiento del modelo se evaluó en diferentes conjuntos de datos con diferentes condiciones de escaneo. La comparación del clasificador propuesto se realizó con las técnicas CNN existentes. La precisión general de CNN y DFCNet fue del 77,6% y 84,58%, respectivamente. Según los autores los resultados experimentales demuestran la efectividad del método propuesto para la detección y clasificación de los nódulos de CP, así como el potencial de la técnica para ayudar a los radiólogos a mejorar la precisión en la detección de nódulos con eficiencia.

Finalmente referiremos el estudio de Weikert T y Col. basado en Inteligencia Artificial (IA) y donde los autores se propusieron probar el rendimiento de un algoritmo de nódulo pulmonar basado en IA, totalmente automatizado para la detección y segmentación 3D de tumores pulmonares primarios en el marco de estadificación tumoral, utilizando el

TCBD y la PET e incluyendo todas las categorías T (T1-T4). Se seleccionaron 320 pacientes con CP confirmado histológicamente y realizado entre el 01/2010 y el 06/2016. Los resultados del estudio arrojaron que los volúmenes de tumores más grandes se subestimaron sistemáticamente; hubo 0,41 de resultados falsos positivos por examen; concluyendo que el algoritmo probado facilita una detección confiable y una segmentación 3D de los tumores de pulmón T1 / T2 con PET / TCBD y que la detección y segmentación de los tumores pulmonares más avanzados es actualmente imprecisa debido a la concepción del algoritmo para los nódulos pulmonares <3 cm ¹²⁹.

Otro estudio publicado el 20 de mayo de 2019 en Nature Medicine¹³⁰ investigadores de Google crearon y entrenaron un algoritmo de aprendizaje profundo (Deep Learning) para detectar, de forma retrospectiva en una muestra de pacientes del NLST, lesiones malignas en los pulmones de más de 42,000 tomografías computarizadas de 14.851 pacientes. El algoritmo utiliza los volúmenes de tomografía computarizada actuales y anteriores del paciente para predecir el riesgo de cáncer de pulmón.

El algoritmo consistió en la construcción de un primer modelo CNN tridimensional (3D) que realiza un análisis de extremo a extremo de toda la TCBD, utilizando como base de datos de entrenamiento, volúmenes de TCBD con CP confirmado (Modelo de Volumen Completo). Posteriormente, crearon y capacitaron a un segundo modelo CNN 3D de detección de región de interés (ROI) para detectar regiones específicas, candidatas de cáncer en los TCBD. En tercer lugar, desarrollaron un tercer modelo de predicción de riesgo de cáncer CNN que funciona con resultados de los dos primeros modelos descritos (Volumen Completo + ROI). Se realizaron dos estudios de lectura. El primero cuando no se disponía de imágenes de tomografía computarizada previa, el cual superó a los seis radiólogos con reducciones absolutas del 11% en falsos positivos y del 5% en falsos negativos. Y un segundo cuando se disponía de imágenes de tomografía computarizada

previa, donde el rendimiento del modelo estaba a la par con los radiólogos. Pese a que los autores reconocieron la limitación de ser un estudio retrospectivo, sin duda alguna esto crea una oportunidad para optimizar el proceso de detección mediante asistencia informática y automatización, mostrando el potencial de los modelos de aprendizaje profundo para aumentar la precisión, la consistencia y por tanto su adopción en la detección del CP.

Biomarcadores para detectar el cáncer de pulmón en estadio temprano

Cada vez más estudiosos sobre esta temática, consideran importante la utilización de biomarcadores validados en el propósito de aumentar la especificidad de los programas de detección o cribado. Pero por supuesto, debe tratarse de un grupo de biomarcadores confiables, no invasivos, altamente específico y con una sólida capacidad predictiva para detectar malignidad.

De acuerdo con el Instituto Nacional del cáncer (INC) un biomarcador, marcador biológico o marcador molecular, puede definirse como una molécula biológica presente en la sangre, en otros fluidos o tejidos del cuerpo y es un signo o indicador de un estado biológico o proceso, normal o anormal, o de una afectación o enfermedad. Un biomarcador puede medirse objetivamente y además de utilizarse como indicador de un proceso biológico normal o patológico y puede servir también para determinar las respuestas del organismo a un determinado tratamiento.

Por otro lado, el INC define a un biomarcador genético como una secuencia específica de ADN de la que se conoce su ubicación en un cromosoma. Generalmente los marcadores genéticos y los genes que están muy cerca entre sí en un cromosoma se heredan juntos de padre a hijos. También puede ser una secuencia de ADN que causa una enfermedad determinada o que está relacionada con susceptibilidad a padecerla. Los polimorfismos

de nucleótido simple (PNS) y los microsatélites son ejemplos de marcadores genéticos. El NCI ha registrado 174 biomarcadores entre biológicos y genéticos.

En el estudio de LM Seijo y col.¹³¹ de nuestra institución, la Clínica Universidad de Navarra, se plantea la necesidad de biomarcadores basados en evidencias como apoyo a la evaluación de riesgos antes y después de la TCBD. Por ejemplos, el uso como biomarcador genómico de riesgo del polimorfismo de un solo nucleótido o SNP (Single Nucleótido Polymorphism), junto a los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos utilizados actualmente para la selección de candidatos en los procesos de detección. Así mismo, plantean conformar un grupo de biomarcadores validados que sirvan de fundamentos a las decisiones sobre la gestión de nódulos pulmonares indeterminados (NPI) y que ayudarían a reducir considerablemente el riesgo de diseminación durante el tiempo de seguimiento actualmente necesario. Estos biomarcadores favorecerían la calificación de nódulos muy pequeños y/o múltiples, los cuales presentan una gran dificultad o imposibilidad para una biopsia.

Los autores de este trabajo, luego de una amplia revisión de un conjunto diverso de biomarcadores, adelantan un grupo de ellos que prometerían servir en los procesos de cribado para la detección de CP. La sangre sería la primera fuente de biomarcadores que informen sobre el tumor primario, la metástasis, la respuesta inmunológica y el estroma peritumoral como entramado heterogéneo y complejo de componentes celulares y no celulares que actúan en el crecimiento, invasión, vascularización, metástasis y resistencia al tratamiento.

Estos biomarcadores moleculares ayudarían a la detección del CP e incluyen algunos para la gestión de riesgo y otros para la valoración de NPI. Entre los biomarcadores prometedores adelantados por el referido estudio, tenemos:

Autoanticuerpos: Los autoanticuerpos pueden estar presentes en diversos tipos de cánceres y varios años antes de que se puedan detectar los tumores, por lo que detectar su presencia puede permitir un diagnóstico más temprano. En un estudio de validación clínica de cánceres de pulmón en todas las etapas y las diversas histologías, los niveles de autoanticuerpos se midieron contra un panel de seis antígenos relacionados con el tumor (p53, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, anexina 1 y SOX2). Este panel de autoanticuerpos demostró una sensibilidad / especificidad del 36% / 91%, 39% / 89% y 37% / 90% en las tres cohortes de pacientes recién diagnosticados del ensayo. Los autores del ensayo concluyeron que los resultados confirmaban el valor de un panel de autoanticuerpos como herramienta de diagnóstico y ofrece un sistema potencial para monitorear pacientes con alto riesgo de CP. (5) En el mismo sentido, en otro estudio, debido a la gran cantidad de nódulos benignos detectados con TCBD, se realizó una prueba complementaria de EarlyCDT-Lung para determinar su capacidad de diferenciar entre nódulos malignos y benignos, midiendo autoanticuerpos a siete antígenos asociados a tumores y evaluándolos en un registro prospectivo. El resultado fue que la positividad en la prueba determinó un riesgo mucho mayor, en más del doble, de malignidad en los nódulos pulmonares de 4 a 20 mm de diámetro. Según los autores, estos resultados confirman que EarlyCDT-Lung puede agregar valor al arsenal profesional para evaluar el riesgo de malignidad en los nódulos pulmonares indeterminados ¹³².

C4d: Este biomarcador ha dado resultados prometedores en la gestión de NPI. En dos cohortes independientes con nódulos malignos, las muestras de plasma de los pacientes arrojaron niveles significativamente más elevados de C4d que en los pacientes con nódulos benignos. Mientras que, en los pacientes con nódulos de tamaño intermedio, de 8 a 30 mm, los niveles plasmáticos de C4d identificaron nódulos pulmonares benignos

con un 84% de VPN y un 54% de PPV. De nuevo, la experiencia resulto con una especificidad de 89%, pero con una baja sensibilidad del 44% ¹³³.

La efectividad y la relación costo-beneficio de un proceso de cribado enfrentan dos obstáculos importantes, uno referido a la necesidad de mejorar significativamente la selección de participantes con un elevado riesgo de padecer CP y otro vinculado al número y tasa de falsos positivos en el proceso con TCBD.

Los microRNAs circulantes (miRNAs) se han venido asumiendo como biomarcadores con gran potencial para el diagnóstico y pronóstico del cáncer. Las biopsias líquidas basadas en miRNA se han utilizado y evaluadas en el marco de dos importantes estudios italianos sobre estas dimensiones del CP.

En el estudio de Montani F y Col. ¹⁴, a partir de una firma de microRNA sérico (miR-Test) que podría identificar una población objetivo-óptima, diseñaron y realizaron un estudio de validación en participantes de alto riesgo (n = 1115), grandes fumadores y mayores de 50 años, inscritos en el programa de detección de CP COSMO y pacientes con CP diagnosticados fuera del cribado.

Según los autores, los miRNAs, ARN cortos no codificantes implicados en la regulación celular representan prometedores marcadores tumorales transmitidos por la sangre. La expresión de miRNAs a menudo se desregula en tumores, lo que conlleva a alteraciones en los perfiles del marcador en algunos fluidos corporales como suero y plasma. En consecuencia, la detección de miRNAs circulantes podría ser útil para la detección temprana del CP. En este estudio, la precisión general, la sensibilidad y la especificidad de la prueba miR-Test fueron del 74,9% (intervalo de confianza [IC] del 95% = 72,2% a 77,6%) 77. 8% (IC 95% = 64.2% a 91.4%) y 74.8% (IC 95% = 72.1% a 77.5%), respectivamente. De acuerdo con los autores, estos resultados determinan que la prueba

miR-Test podría representar una herramienta útil para la detección del CP en individuos de alto riesgo.

En el estudio de Sozzi G y col.¹⁵ a partir del uso de miRNAs y la prueba miR-Test, el rendimiento diagnóstico para la detección de CP fue del 87% para la sensibilidad y del 81% para la especificidad en ambos brazos, y del 88% y 80% respectivamente en el brazo de TCBD. Incluyendo a todos los pacientes, el miRNA tuvo un valor predictivo negativo de 99% para detección y 99,86% para muerte a causa de la enfermedad. En esta experiencia la TCBD tenía una sensibilidad del 79% y una especificidad del 81% con una tasa de falsos positivos del 19,4%; cuando se combinó miRNA y TCBD se redujo la tasa de falsos positivos a 3,7%, una reducción de más de cinco veces. La conclusión de este equipo de estudio es que validaron que miRNA tiene valor predictivo, diagnóstico y pronóstico, pudiendo reducir la tasa de falsos positivos de TCBD y mejorar la eficacia de la detección del CP.

Perfil de Proteína en Sangre: En un ensayo de Doseeva V, y col. y utilizando el test de PAULA (Protein Assays Utilizing Lung cancer Analytes) demostró y confirmó el valor de un panel mixto de antígenos tumorales y autoanticuerpos para la detección temprana de CP no microcítico (CPCNP) en pacientes de elevado riesgo. Esta prueba PAULA se realiza en la plataforma de tecnología Luminex xMAP y detecta un panel de 3 antígenos tumorales (CEA, CA-125 y CYFRA 21-1) y 1 marcador de autoanticuerpos (NY-ESO-1). A partir del rendimiento de la prueba se puso de manifiesto su utilidad para determinar cuáles pacientes deberían seguir pruebas de diagnóstico no invasivas, especialmente TCBD. El rendimiento de la prueba se evaluó utilizando 380 muestras clínicas retrospectivas de suero y el panel de biomarcadores logró discriminar los casos de cáncer no microcítico de los controles con 74% de sensibilidad, 80% de especificidad y 0.81

AUC en el grupo de base y con 77% de sensibilidad, 80% de especificidad y 0.85 AUC en el grupo de validación independiente ¹³⁶.

En otro estudio, de Daniel Ajona, Rubén Pío y col. ¹³⁷ también de la Clínica Universidad de Navarra y próximo a su publicación, desarrollaron un modelo de diagnóstico simple fundamentado en la medición en plasma del fragmento C4c derivado del complemento, los marcadores fragmento de citoqueratina 21.1 (CYFRA 21-1) y la proteína C reactiva (PCR) propuestos previamente.

Los autores validaron el modelo en cohortes independientes, demostrando su capacidad diagnóstica en varios tipos de células y tumores pulmonares de etapas y tamaños diversos y con una elevada especificidad y valor predictivo positivo. Así mismo, el modelo ha demostrado una utilidad clínica relevante tanto en la evaluación del riesgo de CP como en neoplasia maligna de nódulos. Su aplicación ha permitido asociar un riesgo significativamente mayor de CP en individuos asintomáticos del programa de detección por TCBD (OR = 1.89; IC 95% = 1.20 a 2.97). El rendimiento del modelo es independiente de la edad y el hábito tabáquico. Adicionalmente, ha servido para diferenciar nódulos pulmonares malignos y benignos con una alta especificidad (AUC: 0,86; IC del 95% = 0,80-0,92) y dando lugar a una reclasificación de los pacientes con riesgo indeterminado por NPI en pacientes con alto riesgo que podrían requerir una evaluación más agresiva.

En 2018 Yuichi Sato, del Departamento de Diagnóstico Molecular de la Universidad Kitasato en Kanagawa, Japón, planteo luego de un estudio ¹³⁸, el uso de CKAP4 como un biomarcador que podría mejorar notablemente el tratamiento de pacientes con CP a través de la combinación de CKAP4 con marcadores convencionales. Según Sato y sus colaboradores, su estudio habría identificado una proteína que ayudaría a diagnosticar el CP estando aun en etapa inicial o estadio 1.

La nueva proteína se denomina proteína 4 asociada al citoesqueleto (CKAP4) y para desarrollar el nuevo marcador, Sato y sus colegas desarrollaron un llamado anticuerpo monoclonal, un tipo de anticuerpo utilizado para combatir el cáncer en la inmunoterapia. Los anticuerpos monoclonales funcionan al reconocer ciertas proteínas en las células. En dicho estudio, los investigadores usaron el anticuerpo llamado KU-Lu-1 para ver si reconocería o no las proteínas del cáncer en la sangre de 271 personas con CP. También estudiaron el comportamiento de KU-Lu-1 en la sangre de 100 personas sanas. El anticuerpo detectó CKAP4 en tejido canceroso de pulmón y células tumorales.

De acuerdo con Sato y su equipo, los biomarcadores más importantes del momento, carecen de suficiente sensibilidad para poder detectar el cáncer en las primeras etapas. La sensibilidad del Antígeno Embrionario de Carcinoma (CEA), Fragmento de Citoqueratina (CYFRA) 21- 1 y Antígeno del Carcinoma de Células Escamosas (SCCA), tienen entre 30% y 52%, 17% y 82% y 24% y 39% respectivamente. Mientras que a partir de algunos algoritmos el grupo de investigadores determinó que CKAP4 demostró una sensibilidad entre 69% y 81 %. A partir de estos resultados, los autores del estudio sugieren que CKAP4 es un nuevo marcador serodiagnóstico temprano para el CP.

1.7.5 Impacto Psicosocial y en la Calidad de Vida

La OMS define la salud como “un estado de completo bienestar físico, emocional y social y no sólo como la ausencia de enfermedad” y asume la calidad de vida, como “la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones”. En este sentido, la calidad de vida relacionada con salud (CVRS) se asocia al impacto, que una determinada enfermedad y su tratamiento, tiene sobre la percepción del paciente en cuanto a satisfacción y bienestar físico, psíquico y social.

Esta definición de calidad de vida implica su vinculación con los valores culturales, patrones de conducta y las expectativas de cada persona o paciente en consideración. Por ejemplo, un paciente puede optar preferentemente por una reducción de su esperanza de vida con salud muy limitada a cambio de un tiempo mayor de vida con una salud completa o de mayor calidad. Vale decir que, a cantidad y calidad de vida individual y socialmente se le asignan niveles de preferencias y prioridades diferentes. Esta dimensión de la calidad de vida está contenida en el concepto de Año de Vida Ajustado por Calidad (QALY o AVAC) que hemos tratado anteriormente, y donde un año de completa salud equivale a un QALY y a menor salud menos de un QALY.

Anualmente, son muchos los pacientes que son diagnosticados con nódulos de pulmón malignos o no, detectados de manera accidental o en exámenes dirigidos con este propósito. La información sobre los efectos o consecuencias psicosociales asociados a la detección incidental de nódulos, en el ámbito de la atención médica general, es muy limitada y casi desconocida.

Por supuesto, si la detección es programada en el marco de un proceso amplio de cribado, la detección implica a un número importante y concentrado de pacientes seleccionados,

ampliándose la posibilidad de recabar y sistematizar información sobre estos Efectos Psicosociales y la Calidad de Vida de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico o no quirúrgico.

Es de vital importancia comprender la relevante significación que tiene para un proceso de cribado integral y eficaz, asumir la evaluación del impacto psicosocial y en la calidad de vida, de los posibles efectos dañinos y beneficiosos de ese proceso de detección y tratamiento sobre los participantes del cribado. Algunos estudios han determinado que alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedades malignas sufren algún tipo de trastorno psicológico. Entre ellos, los más frecuentes refieren a trastornos depresivos y de adaptación ¹³⁹.

En cuanto al CP, en la mayoría de los casos, los efectos emocionales tienen que ver con el mal pronóstico de la enfermedad, la atribución personal de la responsabilidad por el hábito tabáquico y los síntomas propios de la enfermedad. En un trabajo referido a las principales preocupaciones de los pacientes con CP luego de la detección y diagnóstico ¹⁴⁰, se determinó que tenían que ver con la enfermedad y su pronóstico, su propio futuro y el de su familia. Aunque la preocupación vinculada a los efectos físicos fue menor, estos eran atendidos con mayor frecuencia y dedicación que los referidos a problemas psicosociales. En términos generales, los pacientes afirmaron que solo el 43% de sus preocupaciones eran atendidas por el equipo sanitario.

En un estudio realizado por Uchitomi y colaboradores ¹⁴¹, un total de 212 pacientes completaron las evaluaciones durante un seguimiento de 12 meses a partir de la resección curativa de NSCLC. La prevalencia de depresión al cabo de 1, 2 y 12 meses de la intervención quirúrgica, fue de 9%, 9,4% y 5,8% respectivamente. La cual no experimentó variación durante el año siguiente a la intervención (con un rango entre 4.7% a 8.0%). Durante este periodo tampoco se modificó el puntaje de Perfiles de Estados de

Humor (POMS por sus siglas en inglés). Todos los predictores del resultado psicológico al cabo de 12 meses registraron un episodio de depresión después del diagnóstico de CP o al mes de la cirugía.

Por otro lado, en otro estudio se ha determinado que, a pesar de producirse una disminución en el tiempo de los síntomas de ansiedad y depresión, el malestar total presentaba la tendencia a mantenerse durante el curso clínico de la enfermedad, asumiendo el malestar inicial la condición de un buen predictor de alteraciones emocionales al cabo de 6 meses de seguimiento ¹⁴².

Otro trabajo pertinente sobre depresión postquirúrgica es el de Walker y su equipo ¹⁴³, los cuales abordaron y analizaron el afrontamiento y el apoyo social como predictores de síntomas depresivos, de 119 pacientes con NSCLC una semana después de una cirugía. Para lo cual utilizaron el Inventario de Depresión de Beck como medida primaria de resultado. Los predictores incorporaron edad, estado de rendimiento del ECOG (medición de la calidad de vida diseñada por la Eastern Cooperative Oncology Group), la etapa de la enfermedad y las medidas de afrontamiento adaptativo y menos adaptativo, apoyo social instrumental directivo y no directivo.

Los resultados arrojaron que el 29% de los pacientes con CP tenían puntuaciones superiores a un límite estándar para la depresión clínicamente significativa. También mostraron que los síntomas depresivos estaban vinculados directamente con el uso de métodos de afrontamiento menos adaptativos y el apoyo social instrumental directivo, e inversamente relacionados con la edad y el uso de métodos de afrontamiento adaptativos; y no encontraron vinculación con el apoyo social no directivo, la etapa de la enfermedad ni el estado funcional.

Por otra parte, los problemas respiratorios crónicos han sido asociados a depresión, lo que conlleva a determinar que los pacientes con CP y una historia de EPOC son propensos a tener una mayor vulnerabilidad emocional ¹⁴⁴.

Los problemas de ansiedad que experimentan los pacientes en el lapso prequirúrgico representan una temática importante en tanto se ha determinado, que incide en el nivel de bienestar o malestar luego de la intervención. Vale decir, que afecta la tolerancia y los niveles de dolor, así como favorece el desarrollo de una adecuada rehabilitación. Marco et al. ¹⁴⁵ estudiaron la prevalencia de trastornos psicológicos, deterioro cognitivo y ansiedad en una muestra de 450 pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. En este estudio se encontró que el 38,5% de los pacientes a intervenir presentaban trastornos psicológicos importantes y el 60,9% expresaban algún tipo de ansiedad previa a la cirugía.

Un trabajo interesante sobre los efectos positivos de una adecuada información, suministrada a pacientes sometidos a un proceso de cribado o a una atención diagnóstica o quirúrgica individual, lo constituye el trabajo de Fitzgerald BM, en 2008 en E.E.U.U. en el Centro Médico Wilford Hall ¹⁴⁶. Sobre una muestra de 387 pacientes y con apenas una hoja de información, se determinó que el 40% disminuyó de manera medible y estadísticamente significativa sus niveles de miedo. Un elemento muy común en pacientes de anestesia preoperatoria y clínicas quirúrgicas. También se puso de manifiesto que los pacientes más jóvenes, menores de 40 años y aquellos sin cirugías previas eran los más propensos a beneficiarse de ese pequeño material informativo.

Es de vital importancia comprender la relevante significación que tiene para un proceso de cribado integral y eficaz, asumir la evaluación del impacto psicosocial y en la calidad de vida, de los posibles efectos dañinos y beneficiosos de ese proceso de detección y tratamiento sobre los participantes del cribado.

El impacto psicosocial en el cribado de CP con TCBD ha sido abordado en varios ensayos controlados, tanto en los efectos psicosociales ante la asignación aleatorizada a participar, como en cuanto a los resultados de los exámenes de detección y diagnóstico.

En general, la evidencia de estos ensayos sugiere que cribado con TCBD no produce ansiedad a largo plazo u otros efectos adversos que podrían disuadir a las personas de alto riesgo a participar en un programa de cribado pulmonar.

En el PLCO, los participantes dieron cuenta de altos niveles de CVRS, así como satisfacción en su decisión de participar y en el cumplimiento de las pautas del ensayo. La adherencia fue significativamente mayor entre los participantes con resultados normales en las pruebas de detección del año anterior, que aquellos con por lo menos un resultado anormal. Así mismo, los de este último grupo tuvieron un mayor nivel de pensamientos intrusivos que aquellos con todos los resultados normales ¹⁴⁷.

En este ensayo se llegó a varias conclusiones importantes: 1) Que es factible y deseable recopilar y establecer medidas de CVRS como parte de un amplio estudio de detección de cáncer, y en este sentido, precisaremos, que es factible en un cribado masivo de CP. 2) Que los resultados de cribado anormales anteriores, están asociados con la CVRS a corto plazo y no con CVRS a mediano plazo. 3) La adherencia al ensayo se vio disminuida por aquellos que fueron objeto de falsos positivos en un momento anterior. Finalmente, estos resultados sugieren alternativas para superar insuficiencias y mejorar considerablemente la adherencia y los resultados mismos. En este orden de ideas, los autores plantean que en las investigaciones futuras se debe abordar el impacto de recibir resultados de detección falsos positivos en la CVRS a largo plazo y que, en los tratamientos del cáncer y los ensayos de prevención, la evaluación de la CVRS y de los predictores conductuales y psicológicos de la adherencia a los ensayos, también deben ser estandarizados.

El DLCST, se propuso investigar los beneficios y daños del cribado de CP en el contexto de un estudio aleatorizado. En el marco de este propósito analizó las consecuencias psicosociales de ser asignado al grupo de control en comparación con el grupo de detección. A los participantes asignados al azar en los respectivos grupos, le fue encomendado el llenado de los cuestionarios: Consecuencias de la Detección y Consecuencias de la Detección del CP (COS-LC); los cuales tenían por objetivo examinar las consecuencias psicosociales de participar en el estudio, comparando las respuestas de ambos grupos, tanto en la ronda de prevalencia como en la de incidencia. Las respuestas al COS-LC dadas antes de la ronda de incidencia, fueron significativamente diferentes entre ambos grupos en lo que refiere a ansiedad, comportamiento, desanimo, autoculpa, enfoque en los síntomas de las vías respiratorias e introversión y donde el grupo de control presentó mayores efectos psicosociales negativos. Adicionalmente, en el grupo de detección y en el de control se registraron aumentos en los efectos psicosociales negativos, cuando se compararon sus respuestas de la ronda de prevalencia con las de la primera ronda de incidencia.

La conclusión general de este estudio, es que: la participación en un ensayo controlado aleatorio en un cribado de CP, tiene consecuencias psicosociales negativas para los participantes aparentemente sanos, tanto los participantes en el grupo de detección como el grupo de control, aunque el impacto negativo fue mayor en el grupo de control, las diferencias no fueron significativas¹⁴⁸.

En el caso del ensayo europeo NELSON se demostró que aquellos que fueron indeterminados y que aceptaron someterse a una exploración de seguimiento durante 3 meses, estuvieron expuesto a efectos desfavorables en su CVRS, en comparación con aquellos que recibieron un resultado negativo al inicio. También se registró un aumento de la ansiedad general y niveles clínicamente elevados de angustia específica por cáncer,

de quienes recibieron un resultado indeterminado luego de 2 meses de seguimiento. Sin embargo, estos efectos no persistieron después de la segunda ronda de detección, es decir a los 6 meses de seguimiento ^{149,150}.

En este sentido, en el estudio Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS) se observó un patrón similar, con un aumento temporal de la ansiedad declarada al cabo de una o dos semanas en aquellos con un resultado de cribado indeterminado, aunque el miedo relacionado con el cáncer no volvió a los niveles basales al año de seguimiento¹⁵¹.

Finalmente, no hay dudas que el cribado es el procedimiento más eficaz hoy en términos de resultados objetivos y verificables, para la detección y diagnóstico temprano del CP. Sin embargo, se hace necesario establecer directrices que permitan abordar los problemas físicos, psicosociales y emocionales, que afectan la CVRS de los pacientes incorporados a un proceso de cribado. En los procesos relevantes de cribado realizados, es manifiesta la poca atención a esta problemática, que además de afectar a los pacientes incide negativamente en la adherencia y colaboración de quienes se someten al cribado y afectando el proceso y el estudio de este. La compilación y sistematización de los estudios y ensayos realizados representan una base inestimable para el diseño y conformación de protocolos que sirvan para enfrentar la problemática psicosocial y emocional de esos pacientes.

Resumen final de la situación actual

Asumimos que el cribado de CP mediante TCBD es sin lugar a duda un procedimiento efectivo para la detección temprana de esta enfermedad y la consecuente reducción de la mortalidad que ella conlleva. Antes del cribado con TCBD, ningún tratamiento o intervención había logrado un impacto positivo tan grande en la mortalidad generada por el CP. Esto supone, sin duda, un cambio en el paradigma del tratamiento de esta patología. Las investigaciones futuras tienen como reto mejorar la selección de la población en riesgo de padecerla y precisar y afinar los protocolos pertinentes para su detección y diagnóstico, que eviten o reduzcan al mínimo los efectos negativos asociados a los falsos positivos, el sobrediagnóstico y el impacto psicosocial. Además, cualquier programa de detección precoz de CP debe incorporar programas masivos y eficaces de deshabituación tabáquica.

Compartimos la idea de que ha llegado el momento de diseñar, organizar e implantar en nuestro país, un Programa Masivo de Cribado de CP, que enfrente una problemática de una vasta dimensión y de consecuencias dramáticas en términos de salud, calidad de vida y mortalidad, de un número importante de ciudadanos de la España de hoy. En el entendido, por supuesto, que dicho Programa estará signado por las virtudes y carencias de nuestro Sistema Nacional de Salud y por las siempre limitaciones financieras del Presupuesto Nacional. Las limitaciones y carencias jamás deberán ser los argumentos para no asumir el reto. Reto de impulsar el Programa y superar las propias limitaciones y carencias. Un programa con ese objetivo y ese alcance, aun con las insuficiencias señaladas, será siempre, ética, social y humanamente preferible a la inacción frente a la problemática del CP en nuestro país.

II. HIPOTESIS

2.1.- La estricta aplicación de un algoritmo diagnóstico y terapéutico según la definición establecida de las variables en la selección de los pacientes, alternativas diagnósticas y de la indicación quirúrgica definitiva, en pacientes con hallazgos sospechosos de malignidad, podría permitir la disminución del número de cirugías por enfermedad benigna en un programa de cribado de cáncer de pulmón.

2.2.- La aportación de una adecuada y suficiente información a los pacientes incluidos en el programa de cribado sobre el propósito, eficacia, riesgos y limitaciones, así como la calidad del servicio prestado durante su desarrollo, incide en los niveles de satisfacción y calidad de vida de los pacientes intervenidos. Incidencia que puede afectar de manera diferenciada a los pacientes según fueran intervenidos por cáncer de pulmón y o por enfermedad benigna.

III. OBJETIVOS

1. Describir las características y los resultados obtenidos en pacientes intervenidos quirúrgicamente en el contexto del programa de cribado de cáncer de pulmón de la Clínica Universidad de Navarra, programa que forma parte del consorcio internacional I-ELCAP.

2. Analizar el subgrupo de pacientes del programa de cribado de la Clínica Universidad de Navarra que fueron sometidos a cirugía y cuyo diagnóstico final no fue de cáncer:
 - 2.1 Determinar el grado de cumplimiento con el algoritmo I-ELCAP
 - a. Estudiar las distintas variables clínicas y radiológicas preoperatorias.
 - b. Precisar los factores que determinaron la realización definitiva de la cirugía.

3. Investigar y comparar mediante tres encuestas validadas (EORTC IN-PATSAT32, SATISCORE y SF12) el nivel de satisfacción y calidad de vida entre los pacientes intervenidos quirúrgicamente y cuyo diagnóstico final fue cáncer o enfermedad benigna.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Objetivo 1 / Análisis descriptivo de nuestra cohorte quirúrgica

Pacientes

Se realizó un análisis retrospectivo de nuestra cohorte prospectivamente reclutada. Los sujetos considerados para el estudio fueron los pacientes pertenecientes al Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TCBD de la sede de Pamplona de la Clínica Universidad de Navarra (P-IELCAP) que fueron sometidos a cirugía. Estos fueron reclutados entre septiembre de 2000 y diciembre de 2019 siguiendo el protocolo I-ELCAP.

Métodos

Los criterios de inclusión fueron: al menos 40 años de edad, fumadores o exfumadores con antecedentes de ≥ 10 paquete-años y sin síntomas de cáncer de pulmón (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de inclusión P-ELCAP.

Criterios de inclusión P-ELCAP
Mujeres y Hombres
> 40 años
Fumadores (> 10 paquetes-año)
Exfumadores (> 10 paquetes-año) *
Asintomáticos
Sin antecedentes oncológicos excepto por el Carcinoma basocelular.

* Sin tomar en cuenta el número de años desde que se ha dejado de fumar.

Cada participante se sometió a una TCBD de referencia y a una espirometría al comienzo del estudio, y se les alentó a tener TCBD anuales a partir de entonces. Los sujetos con anomalías en el TCBD se manejaron de acuerdo con el protocolo I-ELCAP, que se ha descrito previamente ¹⁵². Brevemente, una vez que se obtiene un resultado positivo en el TCBD basal (nódulos no calcificados ≥ 6 mm) se solicitan estudios diagnósticos adicionales dependiendo del tamaño y las características del nódulo, siguiendo el algoritmo diagnóstico del protocolo vigente para el momento del diagnóstico (Anexos 1–6). Estos estudios incluyen PET (opcional para nódulos mayores de 1 cm), antibióticos y control mediante TCBD a un mes después para nódulos nuevos aparecidos en cribados anuales, TCBD repetida a los 3 meses para nódulos detectados en el cribado basal, broncoscopia, aspiración con aguja fina transtorácica o biopsia quirúrgica.

Los sujetos con un TCBD negativo (sin nódulos pulmonares o con nódulos no calcificados < 6 mm) fueron programados para una visita anual. Los TCBD anuales se consideraron positivos cuando se encontró un nuevo nódulo de cualquier tamaño o cuando un nódulo previamente conocido mostró crecimiento. El manejo de los resultados positivos fue similar al descrito para los TCBD basales, con la excepción de ofrecer tratamiento antibiótico y repetir el TCBD al mes. Antes de la resección pulmonar, el mediastino se evaluó adicionalmente en función de los hallazgos del TCBD o PET, a través de EBUS, EUS o mediastinoscopia. En todos los casos, un equipo multidisciplinario compuesto por patólogos, oncólogos, neumólogos, radiólogos y cirujanos torácicos decidió si se requerían intervenciones quirúrgicas u oncológicas.

Se registraron los parámetros demográficos y los resultados de pruebas preoperatorias. El estado de salud respiratoria se determinó mediante el tabaquismo y la presencia o ausencia de EPOC, definida como FEV1/FVC post-broncodilatador <70%, presencia de enfisema en el TCBD o ambos.

En nuestra cohorte, un tumor metacrónico o múltiples tumores pulmonares primarios independientes se definieron según los criterios de la 8ª Edición TNM⁶⁷ junto a los criterios de Martini y Melamed¹⁵³. Por lo tanto, cuando hay un segundo tumor de diferente tipo histológico que el primero o cuando los tumores tienen tipos histológicos idénticos y se cumplen las siguientes condiciones: un intervalo libre de enfermedad entre las 2 lesiones de al menos 2 años, desarrollo de una nueva neoplasia definida como carcinoma in situ, o la aparición de un segundo tumor en un lóbulo o pulmón diferente, siempre que se haya excluido la existencia de metástasis extra-pulmonares y afectación linfática, común en ambos tumores. En algunos casos se realizó igualmente el estudio genómico comparativo para confirmarlo.

La disección ganglionar sistemática se hizo siguiendo las guías ESTS¹⁵⁴ según las cuales, como requisito mínimo, se deben extirpar al menos tres estaciones nodales mediastínicas (pero incluyendo siempre las subcarinales). El muestreo de ganglios linfáticos se definió como la extirpación de uno o más ganglios linfáticos considerados representativos por el cirujano, guiado por hallazgos preoperatorios o intraoperatorios.

También se registró el tipo de abordaje quirúrgico, el tipo de resección pulmonar, las complicaciones postquirúrgicas inmediatas y tardías, los resultados anatomopatológicos definitivos, el estadio y la supervivencia de los pacientes con CP.

Todos los pacientes operados tuvieron una revisión post-operatoria a las 3 semanas de la cirugía, seguido de una revisión con un primer TCBD post-operatorio a los 3 meses. Posteriormente, revisiones cada 6–8 meses en los primeros dos años en función de los hallazgos en la TCBD realizada. A partir de entonces, en ausencia de hallazgos patológicos se realizaron controles anuales con TCBD según el protocolo ELCAP.

Análisis estadístico

Los datos cuantitativos se presentan como media y desviación estándar (DE). Los datos categóricos se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas. Las tasas de prevalencia e incidencia de cáncer de pulmón se calcularon de acuerdo con si el diagnóstico se basó en los resultados de la evaluación inicial o en una de las rondas de detección de seguimiento anual. La mortalidad operatoria incluyó pacientes que murieron dentro de los 30 días. Se revisaron los registros médicos para obtener datos de mortalidad en pacientes con cáncer de pulmón y se construyó una curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Todos los análisis estadísticos se realizaron con Stata / IC 12.1 (StataCorp. 2011. Software estadístico Stata: versión 12. College Station, TX: StataCorp LP).

Aprobación ética

El Comité de Ética de la Universidad de Navarra renovó la aprobación de este estudio (028/2012) el 22 de marzo de 2012 (aprobación original en el año 2000) y todos los sujetos firmaron un consentimiento informado antes del reclutamiento en el programa de cribado de cáncer de pulmón con TCBD.

4.2 Objetivo 2 / Descripción Caso a Caso de Falsos Positivos

Pacientes

Los sujetos considerados para el estudio fueron los pacientes que fueron sometidos a cirugía con resultados definitivos de benignidad pertenecientes al Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TCBD de Pamplona (P-IELCAP) reclutados entre septiembre de 2000 hasta diciembre de 2019 siguiendo el protocolo I-ELCAP.

Métodos

Una vez identificados los falsos positivos del proceso de cribado en nuestra serie procedimos a una revisión detallada de sus historias clínicas y las imágenes, siguiendo estrictamente las normas éticas y legales de confidencialidad para preservar la identidad de los pacientes. La revisión de historias ha incluido, entre otros, la auditoría de los diversos informes médicos de las distintas especialidades por las que los pacientes pasaron durante su proceso asistencial. Entre estos informes están los de radiología correspondientes a la TCBD, los de medicina nuclear correspondientes al PET, los de neumología y medicina interna tras evaluar las pruebas y los de cirugía torácica.

El procedimiento llevado a cabo ha consistido en revisar la historia clínica de cada paciente uno a uno, desde que entraron a formar parte del programa I-ELCAP hasta que fueron finalmente diagnosticados como falsos positivos tras la cirugía. La auditoría se ha basado en ir valorando cada prueba realizada y contrastarla con la información incluida en los algoritmos, de esta forma, considerar si los informes y la decisión tomada, seguían correctamente o no las indicaciones del protocolo I-ELCAP actualizado para la fecha correspondiente (Anexos 1-6).

Se debía avanzar cronológicamente en la historia, prueba a prueba mientras se describía el camino seguido para tener asegurada una correcta y total trazabilidad.

De lo anterior, ha sido fundamental valorar la concordancia entre las indicaciones I-IELCAP dadas por sendos informes del radiólogo y neumólogo para seguir correctamente el protocolo. Adicionalmente se ha debido reevaluar los nódulos examinados por los profesionales médicos en un segundo tiempo para asegurar el cumplimiento o no de las guías y completar la información incluida en esta tesis. Estas mediciones se han realizado en el área de TCBD de tórax de la clínica Universidad de Navarra y usando su *Sistema de Información de la Clínica Universitaria* al que se prestó acceso tras la correspondiente demanda. Las mediciones que se revisaron incluyeron: diámetros mayor y transversal, cambio de aspecto, definición, densidad, cambios vasculares, indentación pleural, enfisema y localización del nódulo.

4.3 Objetivo 3 / Calidad de Vida y Satisfacción de Falsos Positivos

Pacientes

Los sujetos considerados para el estudio fueron los pacientes que fueron sometidos a cirugía pertenecientes al Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TCBD de Pamplona (P-IELCAP) reclutados entre septiembre de 2000 hasta diciembre de 2019 siguiendo el protocolo I-ELCAP.

Métodos

Se evaluaron mediante tres encuestas validadas (EORTC IN – PATSAT32®, SATISCORE® y SF12®) a 24 pacientes, 8 Falsos positivos quirúrgicos junto a 16 diagnosticados de CP como grupo control emparejado (1:2) para mejorar la potencia del estudio. El emparejamiento se hizo tomando en cuenta las variables de edad, sexo, hábito tabáquico, presencia de enfisema y/o EPOC y tipo de cirugía.

Se cumplimentaron tres cuestionarios desde consultas externas o por vía telefónica a las 4 semanas de la cirugía: EORTC IN-PATSAT32®, que evalúa la calidad asistencial durante el ingreso y cirugía; SATISCORE®, que evalúa el grado de satisfacción con el proceso quirúrgico y sus repercusiones; y SF12® que determina la CDV bajo una percepción física y mental.

CUESTIONARIOS

EORTC IN-PARSAT32® (Anexo 7)

Este cuestionario está diseñado para evaluar la percepción que tienen los pacientes hospitalizados sobre la calidad de su atención hospitalaria: la calidad de la atención médica, de enfermería, de la organización y de los servicios recibidos en el hospital. Este

cuestionario ha sido desarrollado siguiendo las pautas del Grupo EORTC QL¹⁵⁵ basándose en cuestionarios existentes y en entrevistas con especialistas en oncología y pacientes con cáncer¹⁵⁶.

Aunque este cuestionario se desarrolló con el objetivo de evaluar a los pacientes oncológicos, su uso en nuestra cohorte de pacientes falsos positivos nos permitió realizar una evaluación exhaustiva de los elementos descritos durante el período de ingreso hospitalario donde recordemos, existe duda sobre el posible origen maligno de la/las lesiones estudiadas.

El cuestionario se divide en escalas de múltiples ítems y escalas individuales, las múltiples son analizadas mediante alfa de Cronbach e incluyen: habilidades de comunicación interpersonal, habilidades técnicas, disposición para proporcionar información y disponibilidad del personal médico y de enfermería. Además, analiza la amabilidad y utilidad de la información proporcionada por otro personal del hospital, el tiempo de espera y la accesibilidad. Las escalas individuales están conformadas por comodidad y limpieza, intercambio de información y satisfacción general.

Este instrumento ha sido validado en un estudio multicéntrico con pacientes de 9 países¹⁵⁷ y posteriormente demostró propiedades psicométricas satisfactorias cuando se aplicó a una muestra de pacientes españoles¹⁵⁸. Consideramos por ello que el EORTC IN-PATSAT32 es un instrumento sólido para usar con nuestros pacientes en el contexto de un ingreso con un posible diagnóstico y tratamiento de cáncer.

En el procedimiento de puntuación las escalas de múltiples ítems o individuales se construyen de manera similar: (1) primero se suman las puntuaciones brutas de los ítems individuales dentro de una escala y luego, para las escalas de elementos múltiples, se dividen por el número de ítems de la escala; y (2) estas puntuaciones de escala se

transforman linealmente de tal manera que todas las escalas varían de 0 a 100, con una puntuación donde la escala más alta representa un mayor nivel de satisfacción.

Confiabilidad

La confiabilidad se probó evaluando la consistencia interna y la reproducibilidad de la escala (test-retest). La consistencia interna se calculó utilizando los coeficientes alfa de Cronbach para cada escala (Figura 19). Los valores por encima de 0.7 generalmente se consideran aceptables y por encima de 0.8 como buenos para los fines de las comparaciones de grupo. La confiabilidad test-retest de las escalas se evaluó utilizando el coeficiente de correlación intraclase (ICC) o Cohen's Kappa.

Figura 19. Estructura del EORTC IN-PATSAT32 y confiabilidad ¹⁵⁸.

Scales/single items – name	Number and items	Alpha
Doctors		
Doctors' technical skills	3 items: 1–3	0.91
Interpersonal skills	3 items: 4–6	0.94
Information provision	3 items: 7–9	0.95
Availability	2 items: 10, 11	0.89
Nurses		
Nurses' technical skills	3 items: 12–14	0.97
Interpersonal skills	3 items: 15–17	0.93
Information provision	3 items: 18–20	0.98
Availability	2 items: 21, 22	0.77
Other areas		
Other hospital staff interpersonal skills and information provision	3 items: 24–26	0.79
Exchange of information	1 item: 23	
Waiting time	2 items: 27, 28	0.87
Hospital access	2 items: 29, 30	0.36
Comfort	1 item: 31	
General satisfaction	1 item: 32	

The scores range from 0 to 100, with a higher score representing a higher level of satisfaction)
Alpha: Cronbach's alpha coefficient

SATISCORE® (Anexo 8)

Es una encuesta sencilla y de fácil uso, creada para valorar el grado de satisfacción del paciente sometido a cirugía cardíaca ¹⁵⁹. Está constituida por 20 preguntas que agrupadas permiten establecer una valoración funcional y de calidad de vida desde cuatro dimensiones (vitalidad, sociabilidad, estado de ánimo y sexualidad) reflejando así en ellas el impacto de las intervenciones quirúrgicas desde la propia perspectiva del paciente.

Cada ítem tiene 6 respuestas posibles en una escala de Likert: 0, sin respuesta; 1, muy insatisfecho; 2, insatisfecho; 3, no sé; 4, satisfecho; y 5, muy satisfecho. Las puntuaciones varían de 0 a 100. La última pregunta es quizás la más importante y lee así: ¿en las mismas circunstancias, se sometería a cirugía nuevamente?

Este cuestionario, a pesar de estar diseñado para cirugía cardíaca, creemos que podría extrapolarse perfectamente a nuestros pacientes de cirugía torácica, además de incluir en su última pregunta la razón principal por la que consideramos su inclusión en el estudio: en las mismas circunstancias, ¿podría someterse a una cirugía de nuevo?

SF-12® (Anexo 9)

Una versión reducida del SF-36, el SF-12 es uno de los cuestionarios más utilizados en todo el mundo para evaluar la calidad de vida multidimensional relacionada con la salud. Utiliza métodos de análisis de regresión para seleccionar y calificar 12 elementos ¹⁶⁰: 2 sobre funcionamiento físico, 2 sobre la actividad física, 1 sobre el dolor corporal, 1 sobre salud general, 1 sobre vitalidad, 1 sobre funcionamiento social, 2 ítems sobre el aspecto emocional y 2 sobre salud mental. El SF12, se ha desarrollado para proporcionar una alternativa más breve pero válida al SF-36. El SF-12 está compuesto por preguntas que se combinaron, calificaron y ponderaron para crear dos escalas que determinen el funcionamiento físico, mental y la CDV relacionada con la salud en general. Las puntuaciones compuestas de salud física y mental se calculan utilizando la combinación de doce preguntas y varían de 0 a 100, donde una puntuación cero indica el grado más bajo de salud y 100 indica el más alto. Los datos obtenidos con el SF-12 han sido desarrollados, probados y validados por Quality Metric Incorporated.

Análisis estadístico

Los resultados cuantitativos se resumieron como media \pm desviación estándar (DE). Los resultados cualitativos se resumieron como frecuencias absolutas y relativas (redondeadas a un decimal). La prueba de razón de probabilidad de chi-cuadrado se utilizó para obtener significación estadística. Para analizar los resultados de los datos EORTC IN-PATSAT32®, SATISCORE® y SF12® se ajustaron modelos de regresión logística condicional utilizando Stata 12.1 (StataCorp. 2011. Software estadístico Stata: versión 12. College Station, TX: StataCorp LP).

V. RESULTADOS

5.1 Objetivo 1 / Análisis descriptivo de nuestra cohorte quirúrgica

Entre septiembre de 2000 y diciembre de 2019, participaron 3825 sujetos en el programa de cribado con TCBD, 97 (2.5%) CP fueron diagnosticados en 95 pacientes. Veinte pacientes no se sometieron a cirugía debido a su diagnóstico en etapa avanzada (5 Estadios IIIB irresecables y 9 estadios IV) porque el diagnóstico era de CP de células pequeñas (5) y un paciente que al momento de su diagnóstico (estadio IIA) no cumplía con los criterios de operabilidad. Todos ellos fueron remitidos a quimio-radioterapia y/o SBRT.

Cuando la biopsia preoperatoria no era posible, se utilizó la resección pulmonar en cuña junto a la biopsia intraoperatoria como herramienta de diagnóstico. En caso de CP, la resección radical con fines terapéuticos se realizó durante el mismo procedimiento, excepto en tres pacientes quienes, ante un diagnóstico intraoperatorio incierto o no definitivo, tuvieron una cirugía de ampliación posterior en un segundo tiempo, una vez que se conocieron los resultados definitivos de la patología que confirmaba CP.

Solo 14 pacientes (16,1%) tuvieron un diagnóstico preoperatorio no quirúrgico de CP. Siete fueron obtenidos mediante punción con aguja fina percutánea guiada por TAC (50%), cuatro por broncoscopia (28,6%), uno por ecografía endobronquial EBUS (7,1%) y dos por ecografía endoscópica, EUS (14,3%) (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje de cirugías con diagnóstico preoperatorio establecido y técnica de obtención - P-ELCAP.

Cirugías n=87	Casos n (%)
Cirugías en nódulo sospechoso e indeterminado *	73 (83,9%)
Cirugías con diagnóstico preoperatorio establecido	14 (16,1%)
<i>Técnica de diagnóstico preoperatorio</i>	
PAF-TAC	7 (50%)
Broncoscopia	4 (28,6%)
EBUS (Endobronchial ultrasound)	1 (7,1%)
EUS (Endoscopic ultrasound)	2 (14,3%)

*3 Cirugías solo diagnósticas (biopsia pulmonar) sin resección curativa, debido a la ausencia de diagnóstico intraoperatorio definitivo.

Incluyendo las 3 cirugías diagnósticas descritas anteriormente, se realizaron 87 cirugías en 75 pacientes por sospecha de CP. Nueve pacientes fueron sometidos a una segunda operación por un segundo cáncer primario de pulmón metacrónico. Un paciente presentó un tumor sincrónico en el mismo lóbulo resecado. Ocho pacientes fueron falsos positivos del proceso de cribado, pacientes intervenidos que obtuvieron un resultado anatomopatológico definitivo de una lesión benigna (Tabla 3). En todos ellos se realizó una resección atípica o en cuña diagnóstica. Un individuo tuvo dos cirugías, la primera por CP y una segunda que resultó una lesión benigna.

Tabla 3. Porcentaje e histopatología de los Falsos Positivos del Proceso de Cribado - P-ELCAP.

Cirugías n=87	Casos n (%)
Falsos Positivos del Proceso de Cribado / Lesiones Benignas	8 (9.2%)
<i>Histopatología</i>	
Fibrosis Pulmonar	3 (37.5%)
Ganglio linfático intrapulmonar	2 (25%)
Hemangioma Esclerosante	1 (12.5%)
Hiperplasia Adenomatosa Atípica	1 (12.5%)
Proceso inflamatorio Crónico	1 (12.5%)

Para mantener la independencia de los datos, para el análisis descriptivo y estadístico de pacientes con CP, solo se incluyó la primera cirugía de los casos con cánceres metacrónicos (n= 67).

Cincuenta y siete (85%) pacientes eran hombres con una edad media de 67 + 9,1 años. El tamaño medio del tumor fue de 15,2 + 7,6mm. Veintiocho pacientes (41.8%) tenían EPOC por espirometría y enfisema en el TCBD, 7 (10.5%) tenían EPOC sólo, 21 (31.3%) tenían enfisema sólo y 11 (16.4%) no tenían ninguna de esas comorbilidades respiratorias (Tabla 4).

Tabla 4. Características demográficas de pacientes quirúrgicos con CP P-ELCAP.

Características de pacientes	n=67
Hombres, n (%)	57 (85%)
Edad, Media (DE)	67 (9.1)
IMC, Media (DE)	26.9 (4.7)
Paquetes/año, Media (DE)	53 (24)
FVC, Media (DE)	3.9 (0.9)
FEV1, Media (DE)	2.6 (31.3)
FEV1/FVC, Media (DE)	67 (9.4)
Estado de Salud, n (%)	
Sin EPOC o Enfisema	11 (16.4%)
Solo EPOC	7 (10.5%)
Solo Enfisema	21(31.3%)
EPOC y Enfisema	28 (41.8%)

IMC = Índice de Masa Corporal

DE = Desviación Estándar

EPOC = Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Los abordajes quirúrgicos incluyeron 44 toracotomías posterolaterales (65,7%), 4 toracotomías anterolaterales (6%) y 3 toracotomías axilares (4,5%), 1 cirugía torácica asistida por robot (RATS) (1,5%) y 15 cirugías videotoroscópicas (VATS) (22,4%).

Se realizaron 56 lobectomías (83,6%) Las resecciones sublobares incluyeron; 3 segmentectomías anatómicas (4,5%) para tumores que miden menos de 1 cm y estadio clínico IA en el que se confirmó que los márgenes intraoperatorios eran > 1 cm, y 7

(10,5%) resecciones atípicas en pacientes con función pulmonar limitada. Se realizó una neumonectomía (1,5%) para un tumor central.

Treinta y siete (55.2%) pacientes fueron sometidos a una linfadenectomía hiliar y mediastínica MLND y 30 (44.8%) a un sampling o muestreo ganglionar. El adenocarcinoma (n = 39, 58.2%) fue el tipo histológico más frecuente seguido por el carcinoma de células escamosas (n = 17, 25.7%) (Tabla 5).

Tabla 5. Abordaje quirúrgico, resección realizada y tipo histológico de pacientes quirúrgicos con CP P-ELCAP.

	n=67
Método de resección n (%)	
Toracotomía Posterolateral	44 (65.7%)
Toracotomía Anterolateral	4 (6.0%)
Toracotomía Axilar	3 (4.5%)
Videotoracoscopia (VATS)	15 (22.4%)
Cirugía Robótica (RATS)	1 (1.5%)
Tipo de resección , n (%)	
Sublobar	
Segmentectomía anatómica	3 (4.5%)
Resección Atípica	7 (10.4%)
Lobectomía	56 (83.6%)
Neumonectomía	1 (1.5%)
Linfadenectomía , n (%)	
Linfadenectomía hiliar y mediastínica	37 (55.2%)

Muestreo ganglionar (sampling)	30 (44.8%)
Histología, n (%)	
Adenocarcinoma	39 (58,2%)
Escamoso	17 (25,4%)
Células grandes	8 (11.9%)
Célula pequeña	1 (1.5%)
Carcinoide Típico	1 (1.5%)
Carcinoide Atípico	1 (1.5%)

Se reportaron 16 complicaciones en 13 pacientes, incluyendo: fuga aérea persistente (5), fibrilación auricular (2), retención urinaria aguda (4), reintervención por sangrado (3), neumonía (1) y empiema (1). No hubo complicaciones en la cohorte quirúrgica de falsos positivos.

Un paciente (1,2%) falleció en el postoperatorio por síndrome de dificultad respiratoria aguda. Un paciente (1,2%) falleció por síndrome de distrés respiratorio agudo en el postoperatorio de una segunda cirugía de resección pulmonar debido a un tumor metacrónico en estadio II contralateral confirmado.

De los 67 pacientes, 40 (59.7%) fueron diagnosticados en la evaluación inicial, de los cuales el 87.5% estaban en Estadio I. Veintisiete (40.3%) pacientes fueron diagnosticados en evaluaciones anuales, el 88.9% de los cuales estaban en Estadio I.

Cincuenta y nueve pacientes (88,1%) fueron diagnosticados en el estadio I, 4 en el estadio II (6%) y 4 en el estadio III (6%) (Tabla 6).

Tabla 6. Estadificación patológica según el régimen diagnóstico (Basal / Anual) en pacientes operados P-ELCAP.

Pacientes quirúrgicos	TCBD Basal (%)	TCBD Anual (%)	Total
Estadio			
I	35 (87.5%)	24 (88.9%)	59 (88%)
II	2 (5%)	2 (7.4%)	4 (6%)
III	3 (7.5%)	1 (3.7%)	4 (6%)
Total	40 (59.7%)	27 (40.3%)	67 (100%)

Las tasas de supervivencia de toda la cohorte de pacientes con cáncer intervenidos estimadas a los 5 y 10 años fueron del 88% (IC 95%: 77% - 95%) y 80% (IC 95%: 65% - 90%), respectivamente (Figura 20). Las tasas de supervivencia para los pacientes en estadio I a los 5 y 10 años fueron de 93% (IC 95%: 79% - 98%) y 83% (IC 95%: 65% - 92%), respectivamente (Figura 21).

Figura 20. Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier en la serie quirúrgica P-ELCAP.

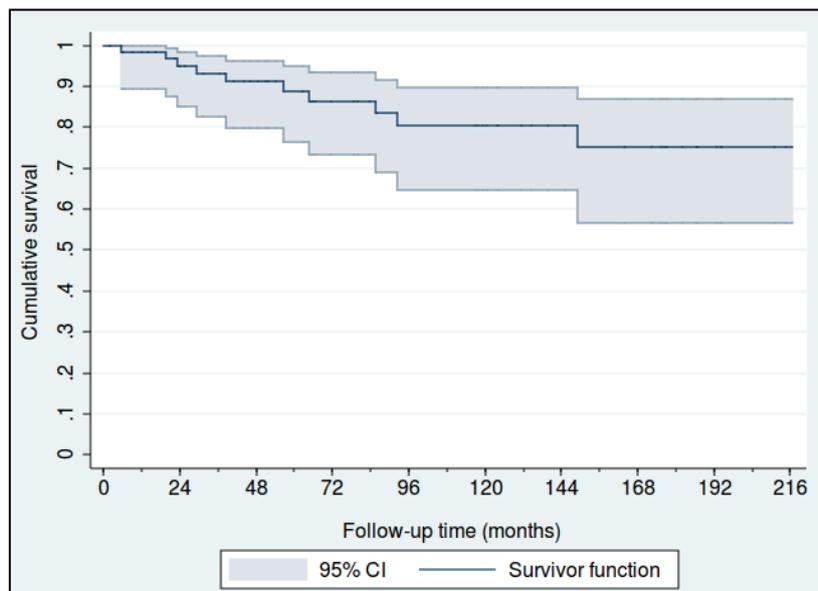
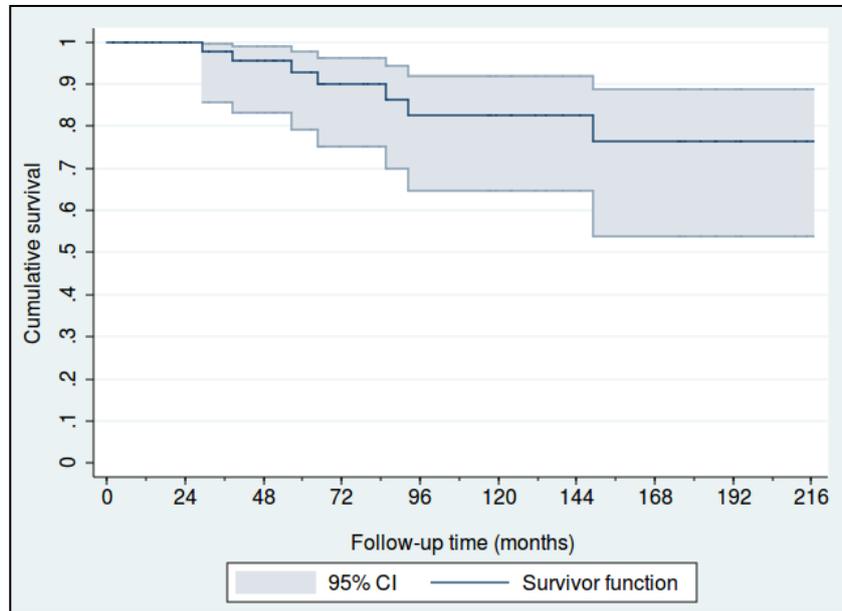


Figura 21. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes quirúrgicos Estadio I P-ELCAP.



5.2 Objetivo 2 / Descripción de falsos positivos del proceso de cribado

PACIENTE 1

Mujer de 49 años y exfumadora de 20 paquetes-año durante 12 años. Se hizo un primer TCBD el 12/01/12, en el que se observaron varios nódulos no sólidos de 2 a 3 mm en ambos lados y un nódulo de 12,5 x 8 mm yuxtacisural en el lóbulo superior izquierdo (Ilustración 1). En base a las guías del *Baseline Regimen I-ELCAP* se recomienda un nuevo estudio en un lapso de un año.

Ilustración 1. Baseline TCBD 12/01/12 Paciente 1.



En cumplimiento de lo prescrito la paciente regresa a consulta médica el 13/02/13. En el nuevo estudio no se detectan cambios de importancia en los nódulos precisados en el TCBD del 12/01/2012. Se observa un nódulo apical en el lóbulo superior derecho de 5,8 x 4,7 mm a 9 mm de la pleura costal y el nódulo no sólido ya conocido, yuxtacisural en lóbulo superior izquierdo a 6,5 mm de la pleura costal sin cambios (12,5 mm x 8,1mm). Siguiendo el protocolo, estaría indicado realizar un TCBD de revisión en un año al ser considerado no sólido.

En el informe de radiología y de medicina interna se recomienda revisiones periódicas porque ha sido considerado no sólido. <Fallo en la valoración de densidad del nódulo, tiene componente sólido> Se ha seguido como si fuera no sólido, cumpliendo con el protocolo I-ELCAP.

Ilustración 2. TCBD Anual 01/09/14 Paciente 1.



El 01/09/2014 a la paciente se le realizó el siguiente TCBD (Ilustración 2), donde no se detectan cambios significativos en ninguno de los dos nódulos. En base a el *Annual régimen* del protocolo I-ELCAP, al no objetivarse cambios de tamaño en los nódulos ya conocidos y ser considerados no sólidos, lo indicado sería un nuevo estudio al cabo de un año.

Un año después, el 02/09/15 persiste sin cambios en sus dimensiones el nódulo del lóbulo superior izquierdo de 11 x 9 mm a 72 mm de la pared torácica, pero se describe un aumento del componente sólido significativo respecto al estudio del 2012 (Ilustración 3).

Llegados a este punto y siguiendo las instrucciones, en el contexto de que el componente sólido pasa de ser apenas apreciable en 2012 a medir 8 x 4,5 mm en este estudio, se debe repetir la TCBD en un mes previa antibioticoterapia pulmonar (Annual Regimen 2014).

Ilustración 3. TCBD Anual 02/09/15 Paciente 1.



Sin embargo, en el informe se recomienda un PET y así es realizado el 04/09/15, donde se muestra una captación con un SUV_{max} 1,61 del nódulo en el lóbulo superior izquierdo, que aumenta en imágenes tardías a SUV_{max} de 2,13 (32%), por lo que se recomienda su filiación histológica.

El 15/09/2015 se realiza una EBUS con PAAF de adenopatías hiliares y mediastínicas, con una anatomía patológica posterior negativa para células atípicas. El mismo día es valorada por cirugía torácica decidiéndose con la anuencia de la paciente, una resección pulmonar VATS diagnóstico-terapéutica que se realiza el 16/09/2015, la misma muestra ausencia de malignidad en el resultado intraoperatorio a través de una resección atípica, resultando finalmente una fibrosis pulmonar en la anatomía patológica definitiva.

En este caso en particular vale la pena destacar que, independientemente de que en el 2015 la recomendación del protocolo I-ELCAP - 2014 describiera la realización de un TCBD al mes para valorar su tasa de crecimiento posterior a antibioticoterapia, en la línea temporal descrita, con la falta de determinación en la aparición de un nuevo componente sólido en el 2013 y su crecimiento significativo al compararlo nuevamente con el TCBD inicial del 2012, se decide que no era necesario cumplir el protocolo de espera y pasar directamente a la caracterización metabólica por PET.

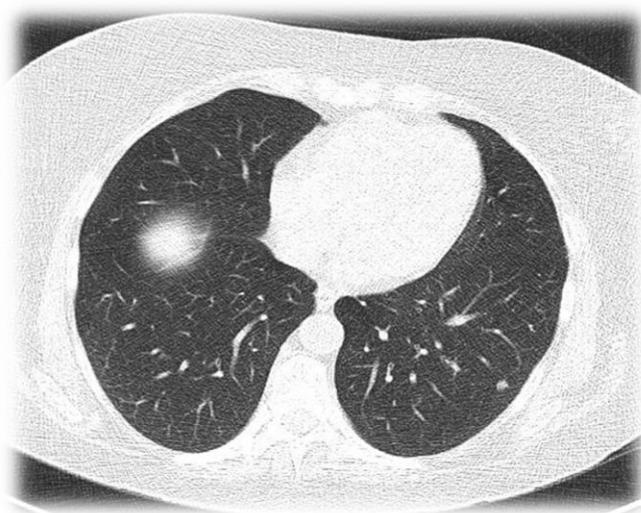
Pese a que el PET fuese indeterminado se recomendó su filiación histológica ante el aumento de su captación en imágenes tardías.

Razón de Cirugía: Decisión multidisciplinar y consenso-medico paciente en el contexto de crecimiento de la parte solida del nódulo pulmonar y aumento en imágenes tardías en la PET.

PACIENTE 2

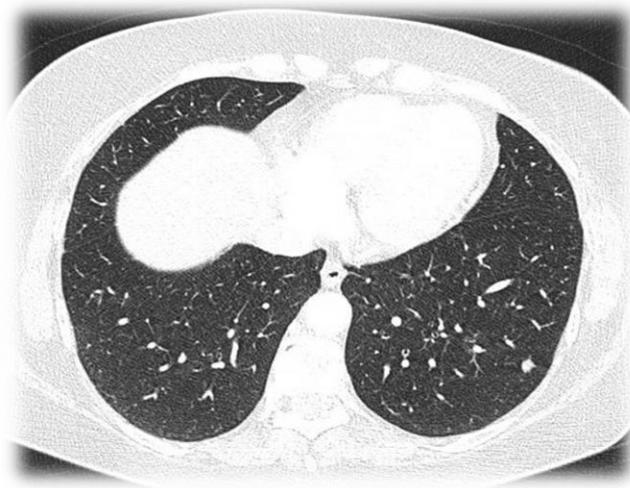
Mujer de 55 años y fumadora de 20 paquetes-año desde los 14 años con EPOC leve. Se realiza el primer TCBD de cribado de cáncer de pulmón el día 17/11/2014 (Ilustración 4). En él se detecta un nódulo pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo de 6,6 x 6,6 mm a 8 mm de la pleura costal. Así mismo, se precisa otro nódulo de 5mm en el lóbulo medio. Siguiendo el protocolo I-ELCAP (Opción A / Baseline - Regimen 2014 – Anexo 3) se recomendó realizar otro TCBD de revisión en 3 meses.

Ilustración 4. Baseline TCBD 17/11/14 Paciente 2.



El segundo TCBD se realizó el 02/03/2015, y se apreció un pequeño crecimiento del nódulo con respecto al estudio anterior, con valores ahora de 7,9 mm x 5,8mm (Ilustración 5). Luego de calcular el cambio de volumen ($\frac{\text{diámetro en } t2 - \text{diámetro en } t1}{\text{diámetro en } t1} \times 100$), el resultado es de 19,6% de crecimiento en 3 meses y 13 días, porcentaje que se sitúa por debajo de los límites de malignidad del algoritmo. El cual para un nódulo de entre 6 y 9 mm debe ser igual o mayor al 30%.

Ilustración 5. TCBD Anual 02/03/15 Paciente 2.



De acuerdo con el protocolo el primer TCBD de control debería convocarse un año después de este último. Sin embargo, se realiza un PET el día 03/03/2015. Tras la administración de 12,2mCi de ^{18}F FDG se observó que el nódulo del lóbulo inferior izquierdo no presentaba captación.

Ante la dificultad de diagnóstico por PAAF se recomienda la resección quirúrgica diagnóstico-terapéutica, la paciente acepta y se programa la cirugía el 26/02/15. Se somete así a una resección atípica por toracotomía postero-lateral izquierda. La anatomía patológica intraoperatoria catalogó la misma como tejido linfóide junto a macrófagos con pigmento antracótico en ausencia de malignidad, la cual fue posteriormente confirmada en el resultado definitivo, como un ganglio linfático intrapulmonar antracótico.

Razón de Cirugía: Consenso-medico paciente en el contexto de crecimiento del a lesión (tasa de crecimiento no maligna) en paciente fumadora y EPOC.

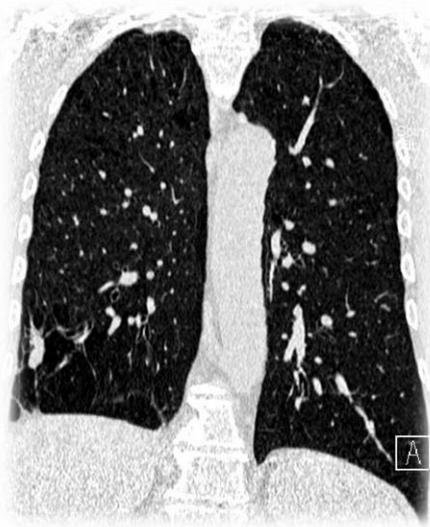
PACIENTE 3

Varón de 68 años fumador de 20 cigarrillos al día desde los 20 años. Luego de realizarle el día 19/01/2010 su primer TCBD, se detecta un nódulo en el lóbulo superior derecho de 13 mm y un nódulo en el lóbulo inferior derecho de 26 mm (Ilustraciones 6 y 7). A partir de estos hallazgos, lo indicado sería el tratamiento con antibióticos (Opción E / Baseline - Regimen 2009) y luego realizar un segundo estudio al cabo de un mes, o inclusive caracterización histológica a través de biopsia pulmonar (Opción D / Baseline - Regimen 2009) Se presenta en comité multidisciplinar y se decide por la opción más conservadora.

Ilustración 6. Corte Axial. Baseline TCBD 19/01/10 Paciente 3.



Ilustración 7. Corte Coronal. Baseline TCBD 19/01/10 Paciente 3.



El día 19/02/2010 se realiza dicho TCBD luego del tratamiento con antibiótico con levofloxacino, donde se constata que disminuye de tamaño el nódulo del lóbulo inferior derecho, ahora con 13 x 5mm. Según las guías I-ELCAP, al no alcanzar niveles de malignidad, se indica nuevo estudio al cabo de un año. Pero se opta reiniciar el algoritmo diagnóstico por la Opción B / Baseline Regimen 2009, con el estudio del nódulo mediante caracterización metabólica por PET.

El día 25/02/2010 se realiza PET donde la imagen nodular descrita en el lóbulo superior derecho no presenta captación del radiofármaco, y el nódulo del lóbulo inferior derecho presenta una captación de $SUV_{max}=1,43$, por debajo del límite de malignidad sin aumento en imágenes tardías.

A posteriori, se realizó según recomendaciones del protocolo ante un PET indeterminado nuevo TCBD a los 3 meses. Este se realiza el 21/05/2010, describiendo un crecimiento del nódulo del lóbulo inferior derecho que ahora mide 16 x 11 mm y 21 mm en corte coronal. Además, aparece un nuevo nódulo adyacente a este de 7 mm con bordes espiculados (Ilustraciones 8 y 9). Siguiendo el algoritmo se determina una tasa de

crecimiento del 23%, que para nódulos >10 mm debe ser >20% para ser considerada maligna. Tras estos hallazgos y valoración multidisciplinar se indica su filiación por biopsia pulmonar quirúrgica, ante el riesgo de neumotórax por PAAF guiada por TAC (I-ELCAP2009).

Ilustración 8. Corte Coronal TCBD de seguimiento 21/05/10 Paciente 3.

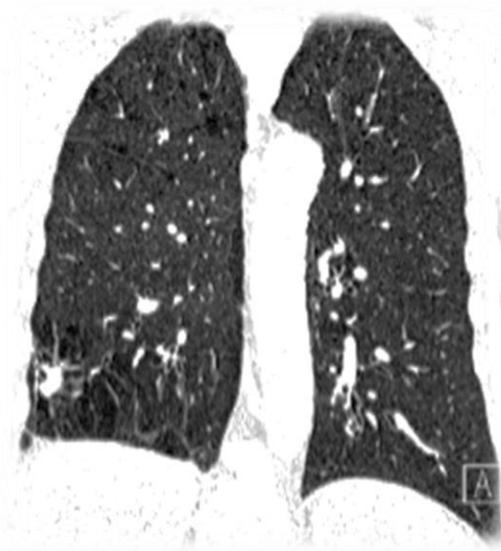


Ilustración 9. Corte Coronal TCBD de seguimiento 21/05/10 Paciente 3. Nódulo satélite.



Se planificó una VATS diagnóstico-terapéutica que se realizó el 17 de junio de 2010. La anatomía patológica intraoperatoria informó a través de una resección atípica en cuña, de un proceso inflamatorio crónico complejo, definido posteriormente como granulomas epitelioides no necrotizantes.

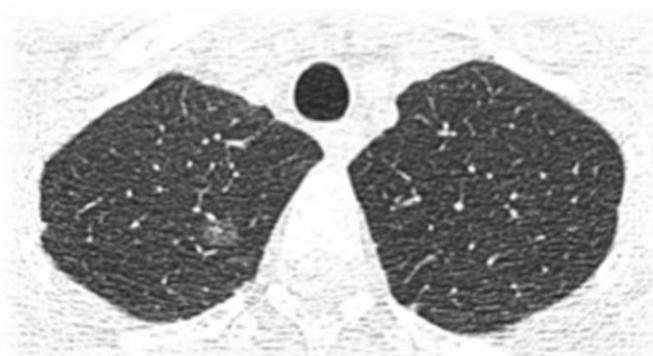
Razón de Cirugía: Decisión multidisciplinar y consenso-medico paciente en el contexto de crecimiento del nódulo en tasa maligna.

Es importante describir que más que una falta de adhesión al algoritmo, en este caso se realizó un cambio en el abordaje de una opción por otra (Opción E a Opción B) evitando así la alternativa más invasiva (Opción D / Baseline - Regimen 2009), que en nódulos sólidos no calcificados >15mm, se hubiese podido indicar la filiación histológica desde el primer hallazgo en el TCBD del 19/01/2010.

PACIENTE 4

Mujer de 50 años y con un tabaquismo acumulado de 28 paquetes/año. Su primer estudio de detección de nódulo pulmonar se realizó el 27/12/2007 hallándose granulomas pulmonares en varios lóbulos, así como un nódulo parcialmente sólido de 8,4 mm a 10 mm de la pared en el lóbulo superior derecho (Ilustración 10). Según el Baseline – Regimen del 2009, este caso se trata de un resultado positivo cuya opción, de un total de tres, es un segundo estudio TCBD a los tres meses (Opción A / Baseline - Regimen 2009). Sin embargo, una de las opciones indica que cuando están presentes varios nódulos o inflamación, como en este caso, la opción a privilegiar sería indicar antibiótico y realizar otro TCBD al cabo de 3 meses (Opción C / Baseline - Regimen 2009).

Ilustración 10. Baseline TCBD 27/12/07 Paciente 4.



El 10/04/2008 se realiza el siguiente TCBD <Sin tratamiento antibiótico> y se observa que el nódulo parcialmente sólido ahora mide 18 x 10 mm y se encuentra a 10 mm de la pared costal <Aquí se ha medido cráneo-caudalmente, no el diámetro transversal, error en la medición.> sin verse cambios en los múltiples nódulos menores de 5mm (Ilustración 11 y 12). En este caso, al no haberse producido cambios, lo que corresponde es programar una revisión al cabo de un año. Sin embargo, ante la consideración de los 18 mm del corte coronal, se convocó para un segundo estudio en un mes con tratamiento antibiótico en el contexto de un nódulo con tasa de crecimiento agresivo.

Ilustración 11. Corte Axial. TCBD de Seguimiento 10/04/08 Paciente 4.

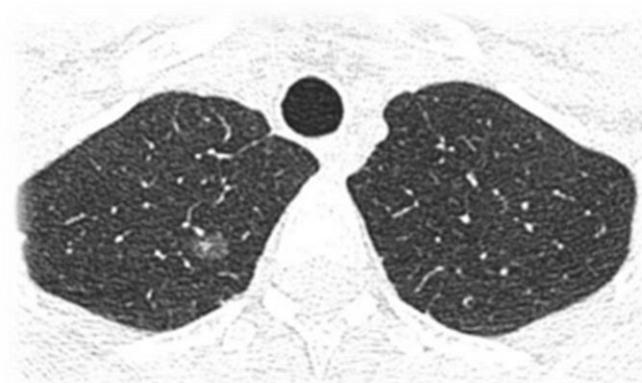
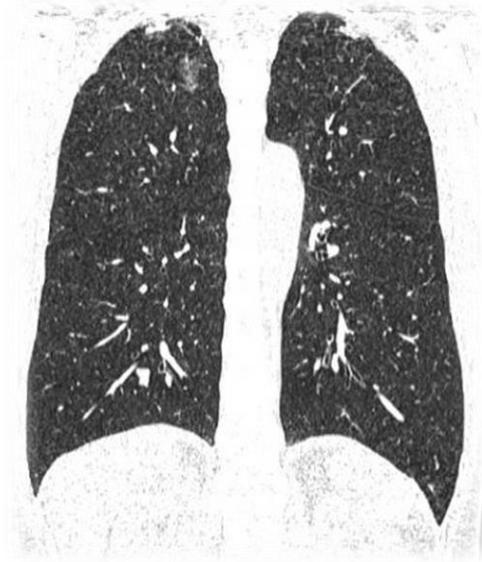


Ilustración 12. Corte Coronal. TCBD de Seguimiento 10/04/08 Paciente 4.



Se pautó tratamiento antibiótico con levofloxacino y se citó para un segundo TCBD al cabo de un mes. En este estudio (12/05/2008), no se vieron cambios en el nódulo parcialmente sólido mencionado. En este caso, tomando en consideración la tasa de crecimiento maligna y la ausencia de cambios a corto plazo tras la administración de antibioticoterapia, se decide la filiación por biopsia.

El 22/05/08 se realiza cirugía de resección pulmonar atípica diagnóstica. La anatomía patológica intraoperatoria descartó la presencia de atipias o malignidad, y el resultado definitivo fue informado como hiperplasia adenomatosa atípica pulmonar.

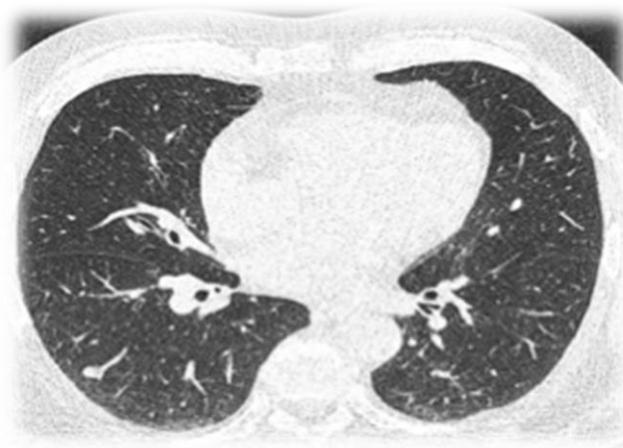
Razón de Cirugía: Decisión multidisciplinar y consenso-medico paciente en el contexto de crecimiento del nódulo (tasa maligna, tomada por medidas desde diferentes planos).

PACIENTE 5

Varón de 65 años, fumador de 2 puros al día. El primer estudio de cribado de cáncer de pulmón se realizó el 05/10/2005. Solo cabe destacar un pequeño nódulo en el lóbulo inferior derecho de 5,1mm. El siguiente paso (Opción A / Baseline - Regimen 2009) por un resultado positivo (5-14 mm) es un TCBD tres meses más tarde para de esta forma valorar si hay crecimiento. Así se le indica en el informe al paciente.

El siguiente estudio se realiza tres años más tarde, el 29/09/2008, donde se precisa un crecimiento del tamaño del nódulo del lóbulo inferior derecho, de 5mm a 8mm. *<Falta de adhesión del paciente>*. Teniendo en consideración la falta de adhesión y crecimiento en 3 años se solicita un PET siguiendo las recomendaciones de un *Baseline Regimen* en nódulos > de 10mm (Opción B / Baseline - Regimen 2009).

Ilustración 13. TCBD 29/09/08 Paciente 5.



El PET se realiza al cabo de algo más de dos meses, el 03/11/08. En el PET, el nódulo no muestra incorporación de radiofármaco ni se observan focos captantes en el resto del parénquima ni en las cadenas ganglionares. Se asume y se informa como “*sospecha de carcinoma de lento crecimiento*”. En el informe se recomienda la resección diagnóstica del nódulo.

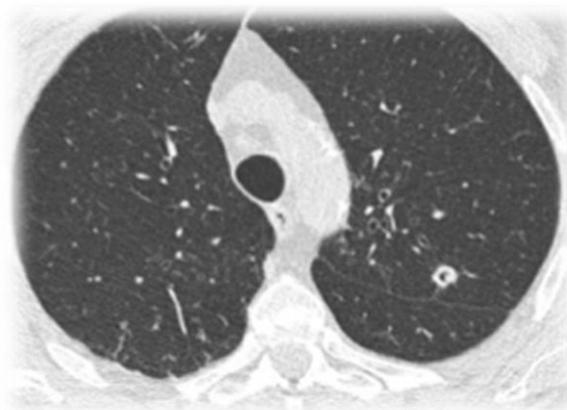
Con el pre-operatorio correcto, se decide el 12/05/2009 una resección quirúrgica diagnóstica por VATS del nódulo. La anatomía patológica de la resección atípica pulmonar informa de un ganglio linfático con gran cantidad de granulomas de células epitelioides y células gigantes multinucleadas. No se observa necrosis y se define como un ganglio pulmonar con enfermedad granulomatosa no necrotizante.

Razón de Cirugía: Decisión multidisciplinar y consenso-medico paciente en el contexto de crecimiento del nódulo (tasa de crecimiento maligno 60% en 3 años).

PACIENTE 6

Paciente varón de 69 años. Se realiza el primer estudio de detección de nódulo pulmonar el 07/06/2004. Se precisa un nódulo cavitado, localizado en el segmento ápico-posterior del lóbulo superior izquierdo que mide 10 x 11mm (Ilustración 14). El resto del parénquima muestra granulomas en el lóbulo superior derecho, inferior derecho e inferior izquierdo, así como un nódulo sólido no calcificado, menor de 5mm en el lóbulo superior derecho. Se propuso tratamiento antibiótico con levofloxacino y control en 1 mes.

Ilustración 14. Baseline TCBD 07/06/04 Paciente 6.

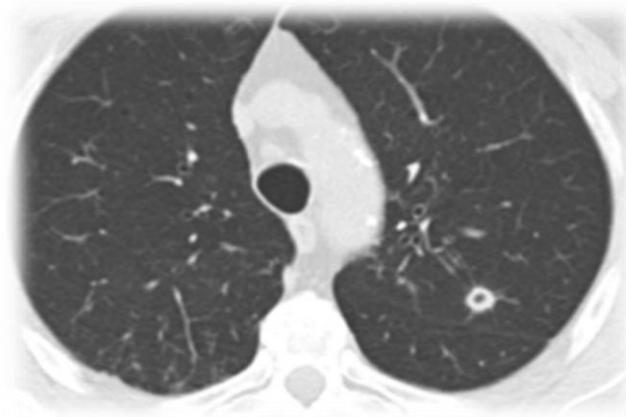


Sobre el tratamiento a este paciente hay que señalar y considerar que la guía I-ELCAP (Baseline regimen 2009 – Anexo 1) para este caso, indica la realización de un segundo estudio al cabo de 3 meses y no 1, luego del tratamiento con antibiótico. *<Se ha seguido el algoritmo Anual en vez del Baseline.>*

El paciente regresa el 01/07/2004, 24 días después del primer TCBD. En este estudio se detecta un crecimiento del nódulo pulmonar descrito en el lóbulo superior izquierdo, midiendo ahora 12,5mm y localizado a 28 mm de la pared torácica (Ilustración 15). Se trata de un nódulo cavitado, irregular, espiculado, que provoca retracción de la cisura y cuyos bordes mal definidos parecen haberse engrosado. Así mismo, se constata la entrada de este nódulo en un bronquio.

El volumen aumenta de 631mm^3 a 850mm^3 . En este caso se hace necesario valorar el crecimiento en tasa maligna.

Ilustración 15. TCBD de Seguimiento 01/07/04 Paciente 6.



El I-ELCAP, al dar tasa de crecimiento maligno de 15%, cuando establece que deber ser mayor de 20%, recomienda PET si >10 mm o TCBD de seguimiento en 3 meses. Ante los hallazgos del TCBD se decide igualmente realizar una broncoscopia el 02/07/2004. La citología del lavado bronquio alveolar resultó negativa para células atípicas.

Tras este resultado se decidió realizar un PET el 17/08/2004. El estudio presentó una captación del nódulo muy baja, SUV_{max} de 1,2. Finalmente se optó por realizar una cirugía diagnóstico-terapéutica. El 07/10/2004 se llevó a cabo una resección atípica amplia del nódulo, mediante toracotomía postero-lateral izquierda. En la anatomía patológica intraoperatoria solo se describieron áreas de fibrosis, inflamación crónica y células plasmáticas dispuestas alrededor de los bronquios. El resumen de la anatomía patológica definitiva fue de silicoantracosis pulmonar y ganglionar.

Razón de Cirugía: Decisión multidisciplinar y consenso-medico paciente en el contexto de crecimiento del nódulo (tasa de crecimiento no maligno) pero sugestivo de malignidad.

PACIENTE 7

Varón de 58 años, fumador, con un acumulado de 12-16 paquetes-año. Un antecedente relevante lo constituye el haber tenido un carcinoma de células renales tipo convencional pT1apNx, un carcinoma papilar tipo II de riñón, intervenido mediante nefrectomía parcial derecha el 01/09/2010. Posteriormente un carcinoma papilar tipo I en riñón izquierdo, intervenido en enero de 2011.

Su primer TCBD de detección fue el 05/11/2002, y en el cual se descartó la presencia de nódulos pulmonares. Según el protocolo, frente al hecho de un resultado negativo, se impone un TCBD al cabo de un año, para entrar en el *Annual régimen*.

Tres años más tarde <*Falta de adhesión del paciente*>, el 03/11/2005 se realizó un nuevo estudio, en el que se detectaron dos nódulos no sólidos, en el lóbulo inferior izquierdo y superior izquierdo, de 5 mm y 6 mm, los cuales no habían sido observados anteriormente. Se propuso realizar un nuevo TCBD torácico al cabo de 3 meses.

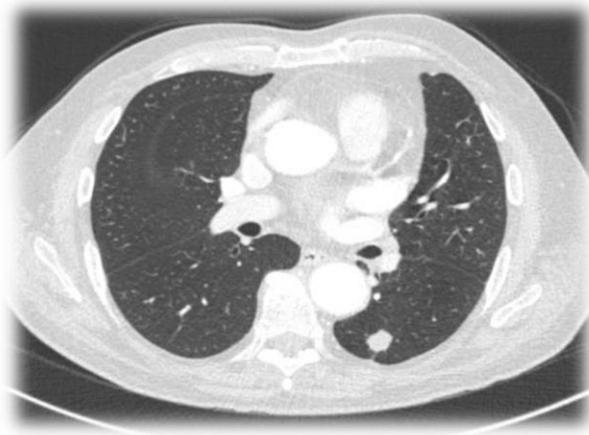
Según el *Annual régimen*, al ser nódulos no sólidos < de 8mm, correspondería un TCBD en un año. <No cumplimiento del protocolo>.

El 27/02/2006 el paciente se somete a un nuevo TCBD según lo indicado. En este estudio no se observan cambios importantes en los nódulos conocidos ni aparecen nódulos nuevos. En consecuencia, se indican, correctamente, revisiones anuales.

Durante los siguientes seis años la paciente acude a realizarse varias TCBD, aunque no cumpliendo de manera estricta los intervalos anuales que se indican. De noviembre de 2007 a abril de 2009 (17 meses) y de abril de 2009 a mayo de 2012 (35 meses) no se realizan los TCBD indicados anualmente.

El 10/05/2012 se detectó un nuevo nódulo de 12 x 10mm en el lóbulo inferior izquierdo (Ilustración 16). Al mismo tiempo, los nódulos conocidos no mostraron cambios en relación a los TCBD anteriores. Las adenopatías hiliares pasaron de medir 5mm a 8mm. Según el algoritmo (Opción A / Annual - Regimen 2009) correspondería realizar un nuevo estudio al cabo de un mes, luego de finalizar el tratamiento con antibióticos

Ilustración 16. TCBD de Seguimiento 10/05/12 Paciente 7.



En este caso se realizó una broncoscopia el mismo día 10/05/2012 y se tomaron muestras de lavado bronquio alveolar junto a punción aspiración aguja fina (PAAF) para la anatomía patológica. La anatomía patológica definitiva indicó citología negativa para células malignas.

El día 11/05/2012 se decide realizar un PET, el cual describe un SUV_{max} 1,76 de la lesión en seguimiento en el lóbulo inferior izquierdo. A causa de su baja captación y en el contexto de su historia clínica oncológica reciente se sospechó de neoplasia secundaria. Se programa punción del nódulo mediante TAC. Esta biopsia se realizó el día 16/05/2012, siendo negativa para células atípicas.

Finalmente se decide realizar una resección atípica diagnóstica del nódulo pulmonar el día 07/06/2012. La anatomía patológica definitiva lo describió como una tumoración bien delimitada, no encapsulada, y constituida por estructuras pseudo-ganglionares con pequeños crecimientos papilares en ausencia de células atípicas y fue catalogado como un Hemangioma Esclerosante Pulmonar.

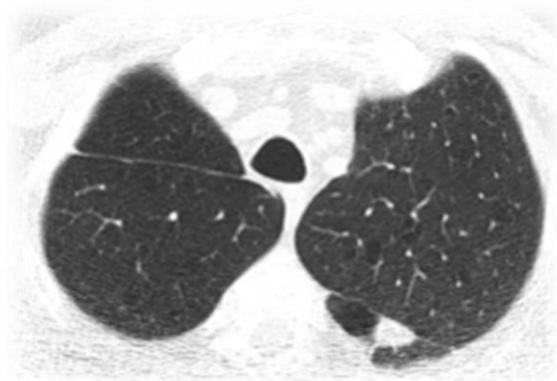
Razón de Cirugía: Decisión multidisciplinar y consenso-medico paciente ante la aparición de nuevo nódulo pulmonar sólido en TCBD de seguimiento anual y en el contexto de paciente de alto riesgo y alta posibilidad de lesión primaria y/o metastásica.

PACIENTE 8

Paciente varón de 49 años y fumador de 30 cigarrillos/día y 40 paquetes/año. Antecedentes de neoplasia epidermoide pulmonar pT1N1M0, tratado con lobectomía superior derecha en el 2003. A partir entonces continuó realizándose estudios cada año, aunque no de forma estricta según el *Annual régimen*.

El 03/07/2013 se detecta un nuevo nódulo donde se observa en el segmento apical del lóbulo inferior izquierdo y junto a unas pequeñas imágenes bullosas, una lesión junto a la cisura de 15 x 14mm. Correctamente se indicó pauta antibiótica y segundo estudio al cabo de 1 mes (Opción A / Annual - Regimen 2009).

Ilustración 17. TCBD de seguimiento Anual 03/07/13 Paciente 8.



La paciente regresa dos meses más tarde, el 09/09/2013. Se determina una leve disminución del tamaño de la lesión del segmento apical del lóbulo inferior izquierdo, el cual ahora mide 12 x 8 mm y continúa mostrando una morfología irregular con colas pleurales. El resto sin cambios. *<leve falta de adhesión paciente>*

El 10/09/2013, un día después del último TCBD, se realizó un PET. En este estudio el nódulo en cuestión no presentó incorporación significativa del radiofármaco con un SUV_{max} 1,23. Se informó, cito textualmente *<El patrón metabólico en el contexto del paciente no permite descartar la patología neoplásica>* El PET fue correctamente indicado según el protocolo, pero ante un posterior resultado indeterminado o negativo estaría indicado revisión en un año. Dos meses más tarde, el 18/11/2013, se realizó un nuevo estudio TCBD para valorar la lesión que no muestra cambios. Se le comunico a la paciente los riesgos y beneficios de la cirugía torácica, aceptando finalmente su realización. *<Falta de adhesión al algoritmo>*.

Finalmente, el 09/12/2013 se realiza una resección atípica por VATS del nódulo reseñado. La anatomía patológica intraoperatoria descarta malignidad, y el resultado definitivo informó de extensa fibrosis cicatricial con metaplasia ósea, atelectasia pulmonar y enfisema. No se objetivó patología maligna.

Razón de Cirugía: Decisión multidisciplinar y consenso-medico paciente en el contexto de aparición de nuevo nódulo en el TCBD de seguimiento anual, con características radiológicas sugestivas de malignidad y que persiste pese a tratamiento antibiótico.

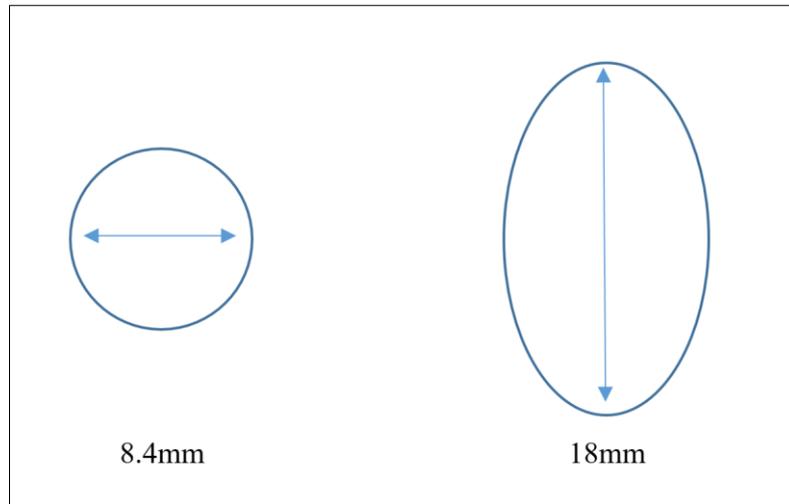
Análisis de Resultados

Caracterización de los Nódulos

De los 8 pacientes operados, 5 (62,5%) tenían nódulos mayores de 10 mm (Falsos Positivos 1, 3, 4, 7 y 8) y 3 menores de 10 mm (37,5%) (Falsos Positivos 2, 5 y 6).

En el caso del paciente 4, en un periodo de tiempo muy corto (cuatro meses) se notifican nódulos significativamente distintos (8,4 mm a 18 mm). Muchas veces estas variaciones se deben a que las mediciones de los nódulos la realizan profesionales distintos. Sin embargo, en este caso en particular no solo se debe a la medición del nódulo por distintos profesionales, sino también, a la medición de este desde planos anatómicos distintos (Figura 22). En el primer momento está medido correctamente a través del diámetro mayor en su "corte transversal o axial y en el segundo momento, incorrectamente a través de un corte coronal, dando la falsa impresión de crecimiento del nódulo, cuando realmente no hubo variación del tamaño.

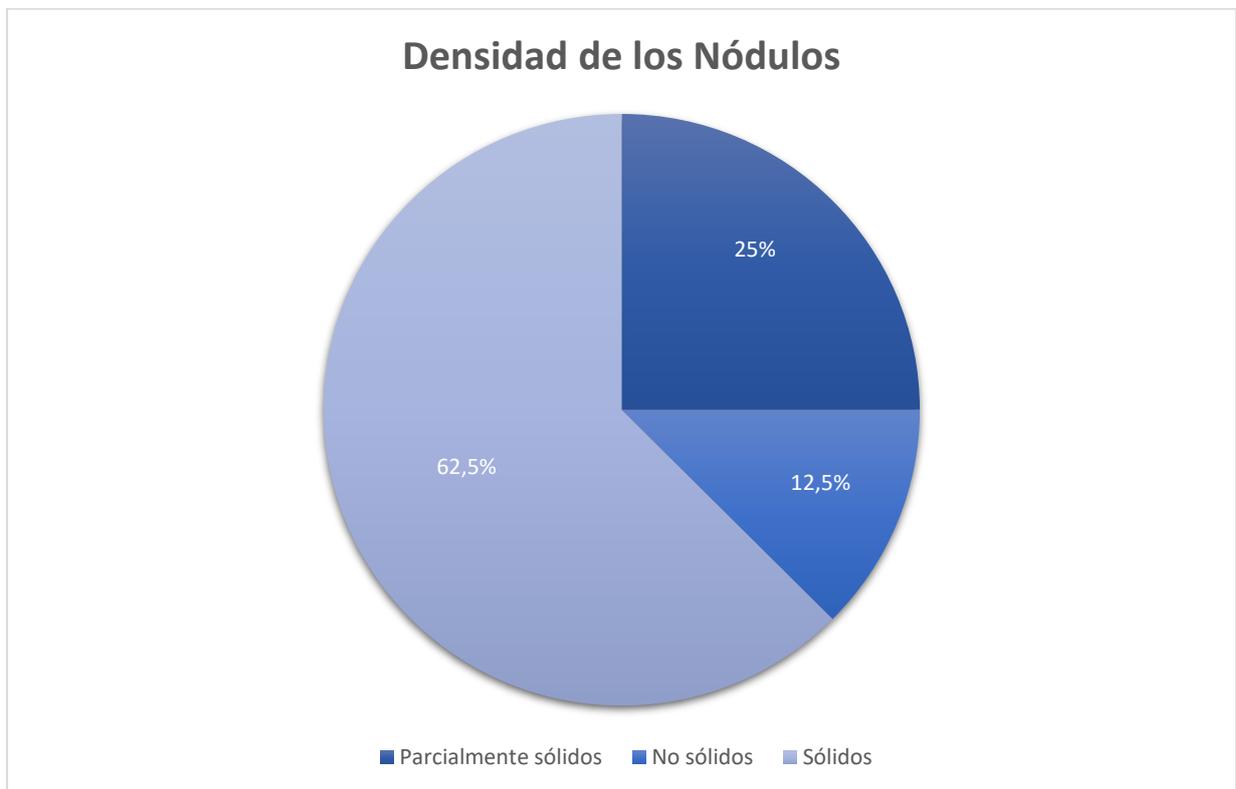
Figura 22. Error de medición del nódulo. Corte axial y coronal.



En cuanto a la densidad de los nódulos, fueron sólidos en los casos 2, 3, 5, 6 y 8 (5/8 – 62,5%), de los cuales el 3 y el 6 tenían bordes espiculados y el 6 era además cavitado. Los casos 4 y 7 (2/8 – 25%) tenían nódulos parcialmente sólidos. El caso 1 fue considerado como nódulo no sólido (1/8 – 12,5%), sin embargo, se trataba de un nódulo parcialmente sólido (Ilustración 1) (Figura 23).

De acuerdo con el protocolo en cuanto a las definiciones de consistencia, un nódulo parcialmente sólido presenta componentes internos que opacifícan, por su mayor densidad, completamente al parénquima pulmonar y se consideran no sólidos o lesión en vidrio esmerilado (GGO por sus siglas en inglés), cuando el mismo no presenta opacidades que oscurezcan por completo el parénquima pulmonar.

Figura 23. Densidad de nódulos pulmonares en falsos positivos del proceso de cribado P-ELCAP.



Cumplimiento del Algoritmo Diagnostico / Protocolo I-ELCAP

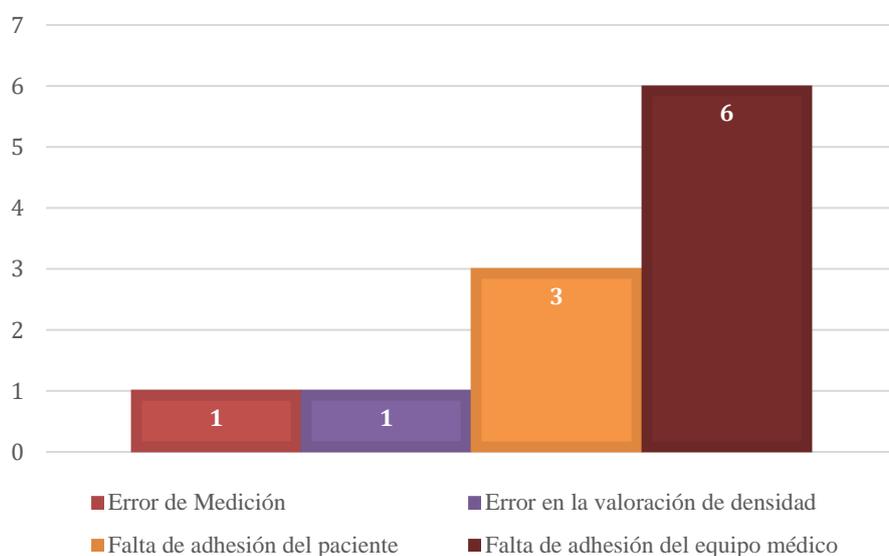
En total y dadas las características de los nódulos, 7 de los 8 pacientes Falsos Positivos del proceso de cribado no siguieron correctamente el algoritmo I-ELCAP. Entre las razones de no cumplimiento se han observado 4:

1. Fallo en lectura de la densidad del nódulo (1/8);
2. Fallo en la medición del nódulo (1/8);
3. Falta de adhesión por parte del paciente (3/8) y
4. Falta de adhesión por parte del equipo médico (6/8).

Tabla 7. Razones de no cumplimiento del protocolo ELCAP en Falsos Positivos del proceso de cribado.

	Error en la valoración de densidad del nódulo	Error de medición del nódulo	Falta de adhesión del paciente	Falta de adhesión del equipo médico
Paciente no 1	X			X
Paciente no 2				X
Paciente no 3				
Paciente no 4		X		X
Paciente no 5			X	
Paciente no 6				X
Paciente no 7			X	X
Paciente no 8			X	X

Figura 1. Razones de no cumplimiento del protocolo P-ELCAP en falsos positivos del proceso de cribado.



5.3 Objetivo 3 / Calidad de Vida y Satisfacción de Falsos Positivos

En la (Tabla 8) se muestra la distribución demográfica de la población en estudio. En ninguna de las características entre casos y controles se encontraron diferencias significativas. La media de edad fue de 58.3+/-8.1 años en los casos y 63.4+/-8.7 años en los controles. La distribución por sexo fue del 62.5% de varones en casos y controles. El 50% de los casos eran fumadores activos con una media acumulada de 49.5+/-32.9 paquetes-años, mientras que en los controles lo eran el 62.5% con una media de 44.9+/-19.3. paquetes-años.

Tabla 8. Distribución demográfica de la población en estudio.

	Casos (n=8)	Controles (n=16)	p
Edad: media + DE	58.3+/-8.1	63.4+/-8.7	0.180
Hombres: n (%)	5 (62.5%)	10 (62.5%)	1
Fumador activo: n (%)	4 (50%)	10 (62.5%)	0.673
IMC: media + DE	26.1+/-4.4	24.3+/-3.6	0.245
Paquetes acumulados-año: media + DE	49.5+/-32.9	44.9+/-19.3	0.668
Solo Enfisema: n (%)	1 (12.5%)	3 (18.8%)	1
Solo EPOC: n (%)	3 (37.5%)	4 (25%)	0.647
Enfisema y EPOC: n (%)	2 (25%)	7 (43.8%)	0.657
FEV1(Litros): media+ DE	2.8+/-0.5	2.7+/-0.8	0.751
FEV1%: media + DE	97+/-12.9	94.3+/-22.7	0.759
FEV1/FVC% media + DE	68.5+/-5.4	67.4+/-10.2	0.779

Se analizó también quienes presentaban enfisema o EPOC y quienes lo presentaban conjuntamente. Entre los casos, 1 (12.5%) presentaba solo enfisema, 3 (37.5%) sólo EPOC y 2 (25%) EPOC y enfisema. Entre los controles 3 (18.8%) presentaban sólo enfisema, 4 (25%) sólo EPOC y 7 EPOC y enfisema. La media del FEV1 de los casos fue de 97%+/-12.9 y de 94.3%+/-22.7 en los controles

Tabla 9. Características quirúrgicas de casos y controles.

Tipo de cirugía (P (Z> z))	Casos (n=8)	Controles (n=16)
Tipo de abordaje (0.647)		
Minitoracotomía	1 (12.5%)	-
Toracotomía Antero-lateral	-	1 (6.3%)
Toracotomía Postero-lateral	4 (50%)	9 (56.3%)
VATS*	3 (37.5%)	6 (37.5%)
Tipo de resección (0.000)		
Lobectomía Superior Izquierda	-	3 (18.8%)
Lobectomía Inferior Izquierda	-	4 (25%)
Lobectomía Superior Derecha	-	3 (18.8%)
Lobectomía Inferior Derecha	-	4 (25%)
Segmentectomía anatómica / S6	-	1 (6.3%)
Segmentectomía anatómica / Culmen	-	1 (6.3%)
Resección Atípica	8 (100%)	-

*VATS= Video-assisted thoracoscopic surgery.

En cuanto al tipo de cirugía, un 62.5% de los casos y controles se sometieron a una toracotomía y un 37.5% a cirugía video asistida torácica (VATS). En el 100% de los casos se llevó a cabo una resección Sublobar. Por el contrario, en el grupo control, 14 (87.5%) se llevó a cabo una lobectomía y dos pacientes (12.5%) una segmentectomía anatómica (Tabla 9).

El diagnóstico anatomopatológico de los controles fue de adenocarcinoma en el 81.3% y de carcinoma escamosos en el 18.8%; siendo el estadio de todos pT1N0M0 – R0. En tres de los casos el diagnóstico definitivo fue de fibrosis pulmonar, en dos casos ganglio linfático y los tres restantes fueron un hemangioma Esclerosante, una hiperplasia adenomatosa atípica y un último caso de proceso inflamatorio crónico inespecífico. (Tabla 10).

Tabla 10. Diagnóstico anatomopatológico de casos y controles.

Diagnóstico anatomopatológico (P (Z> z))	Casos (n=8)	Controles (n=16)
Adenocarcinoma	0 (0%)	13 (81.3%)
Carcinoma escamoso	0 (0%)	3 (18.8%)
Fibrosis pulmonar	3 (37.5%)	0 (0%)
Ganglio linfático	2 (25%)	0 (0%)
Hemangioma Esclerosante	1 (12.5%)	0 (0%)
Hiperplasia adenomatosa atípica	1 (12.5%)	0 (0%)
Proceso inflamatorio crónico	1 (12.5%)	0 (0%)
Estadio		
pT1N0M0	-	16 (100%)

Los sujetos del grupo de falsos positivos mostraron un alto grado de satisfacción respecto a la calidad asistencial en el EORTC IN-PATSAT32, una excelente CDV en sus dimensiones física y mental en el SF12, y un alto grado de satisfacción respecto a la percepción de su salud en el SATISCORE. En este último, el 100% (38% *Si*, 62% *Seguro*) de los encuestados afirmaron que volverían a someterse a la cirugía bajo el hipotético caso de volver a estar bajo las mismas circunstancias (Figura 24).

Figura 24. ¿Pregunta 8 SATISCORE® Se sometería nuevamente a cirugía bajo el hipotético caso de volver a estar bajo las mismas circunstancias?

Si se encontrará en la misma situación ¿ volvería a operarse ?

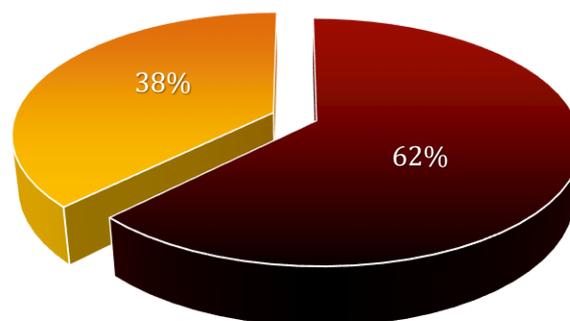
Para nada

No

No lo sé

Si

Seguro



• SI • Seguro

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las dimensiones de las encuestas analizadas. La falta de diferencias en algunas variables entre los grupos hizo imposible la realización de cálculos de comparación estadística (Tablas 11-13).

Tabla 11. Resultados de EORTC IN-PARSAT32®

EORTC IN-PATSAT32	Casos – Media (DE)	Controles - Media (DE)	P (Z> z)
Habilidades técnicas / Equipo Médico	99 (2.95)	100 (0.00)	NC
Habilidades interpersonales / Equipo Médico	99 (2.95)	99.4 (2.31)	0.62
Proporcionar Información / Equipo Médico	100 (0.00)	98.1 (6.93)	1.00
Disponibilidad / Equipo Médico	100 (0.00)	100 (0.00)	NC
Habilidades técnicas / Enfermería	98 (5.89)	100 (0.00)	NC
Habilidades interpersonales / Enfermería	96.9 (6.20)	100 (0.00)	1.00
Proporcionar información / Enfermería	97.1 (3.86)	100 (0.00)	NC
Disponibilidad / Enfermería	100 (0.00)	100 (0.00)	NC
Habilidades interpersonales del resto de empleados	100 (0.00)	95.8 (14.43)	1.00
Tiempo de espera	100 (0.00)	92.8 (17.24)	1.00
Accesibilidad al hospital	100 (0.00)	93.8 (12.50)	1.00
Intercambio de información	100 (0.00)	100 (0.00)	NC
Confort y limpieza	100 (0.00)	100 (0.00)	NC
Satisfacción general	100 (0.00)	100 (0.00)	NC

NC= No Calculable

DE = Desviación estándar

Tabla 12. Resultados del SF12®.

SF12	Casos - Media (DE)	Controles - Media (DE)	P (Z> z)
Salud Física	49.32 (7.96)	45.98 (9.84)	0.43
Salud Mental	53.93 (13.18)	54,61 (9.10)	0.98

DE = Desviación estándar

Tabla 13. Resultados del SATISCORE ®.

SATISCORE	Casos - Media (DE)	Controles - Media (DE)	P (Z> z)
Vitalidad	49.38 (12.74)	49.92 (4.23)	0.74
Sociabilidad	14.75 (0.71)	15 (0.00)	NC
Estado de ánimo	14 (1.20)	13.69 (1.75)	0.76
Sexualidad	4.75 (0.71)	4.69 (0.48)	1.00

NC= No Calculable

DE = Desviación estándar

VI. DISCUSSION

6.1 Objetivo 1 / Análisis descriptivo de nuestra cohorte quirúrgica

Este estudio descriptivo confirma los hallazgos en estudios previos con respecto a resultados quirúrgicos favorables en el contexto de un programa de cribado con TCBD, con tasas de supervivencia global a 5 y 10 años de 88% y 80%, respectivamente.

La mayoría de los sujetos en esta cohorte se sometieron a una lobectomía a través de un abordaje clásico o toracotomía, el cual es un enfoque quirúrgico que puede volverse obsoleto a medida que las resecciones sublobares y la cirugía mínimamente invasiva se vuelven más frecuentes en el manejo del CP. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón en etapas tempranas y la extensión de las resecciones pulmonares, con sus implicaciones para la supervivencia, aún requieren de una investigación exhaustiva.

En nuestra serie, la lobectomía ha sido considerada como el “gold estándar” de la resección pulmonar para pacientes con pruebas funcionales adecuadas y diagnóstico de malignidad confirmado. Sería interesante y conveniente saber si en el contexto de un programa de cribado y en etapa temprana al momento del diagnóstico, las resecciones sub-lobares (resecciones en cuña o segmentectomías) finalmente darían mejores o iguales resultados de supervivencia que la lobectomía. Dos ensayos controlados aleatorios en curso intentarán responder a estas preguntas (CALGB 140503 y JCOG0802 / WJOG4607L) ^{161,162}.

Hasta la fecha la mayoría de los estudios retrospectivos han demostrado que la segmentectomía VATS parece ser un procedimiento válido para pacientes con cáncer de pulmón en el estadio clínico I ¹⁶³⁻¹⁶⁶, con una menor tasa de complicaciones, menor estancia hospitalaria, y demostrando ausencia de diferencias en términos de supervivencia global.

En contraste con nuestros resultados, donde solo el 22.4% de todas las cirugías fueron realizadas por VATS, en razón a que la inclusión e implementación de la cirugía mínimamente invasiva se ha realizado en nuestro departamento de manera no progresiva ni constante a través de los años, hoy en día existe un consenso general fundamentado en múltiples estudios, que reconocen a la VATS como el método de elección preferente para la intervención quirúrgica en estadios tempranos de la enfermedad. Preferencia referida básicamente al asociarse la VATS con una reducción significativa en la morbi-mortalidad perioperatoria en comparación con la toracotomía clásica abierta ²⁹.

En el año 2016, Bendixen y colaboradores demostraron en un estudio aleatorizado, que la VATS se asocia con menos dolor postoperatorio y mejor calidad de vida que la toracotomía antero-lateral durante el primer año después de la cirugía ¹⁶⁷. Resultados preliminares del ensayo VIOLET ¹⁶⁸, un ensayo aleatorizado multicéntrico en el Reino Unido dirigido por el Dr. Eric Lim, al comparar el rendimiento y la morbilidad de VATS vs la toracotomía abierta, mostró que los pacientes que recibieron VATS tuvieron una reducción significativa en las complicaciones post quirúrgicas y permanecieron en el hospital un día menos en comparación con los pacientes que recibieron cirugía abierta. No obstante, los resultados oncológicos fueron similares. Todos los estudios sugieren que la VATS debería ser el abordaje quirúrgico preferente para la resección pulmonar diagnóstica y terapéutica en el manejo del CP, más aún en un programa de cribado donde la extensa mayoría de pacientes son diagnosticados en estadios tempranos.

En nuestra serie, el 55,2% de los sujetos se sometieron a una linfadenectomía hilar y mediastínica según las indicaciones de la IASLC. Persiste la controversia sobre la extensión óptima de la disección quirúrgica de los ganglios linfáticos en las etapas iniciales del CP. Las directrices de la European Thoracic Surgery Society (ESTS) recomendaron en 2006 una linfadenectomía sistemática en todos los estadios de CP para

garantizar y solo así definirla, como una resección completa y una estadificación adecuada¹⁵⁴. Así mismo ha considerado aceptable la disección ganglionar específica del lóbulo comprometido para las lesiones periféricas con un estadiaje clínico cT1N0, solo si los ganglios hiliares e interlobares son negativos en una valoración intraoperatoria. Una recomendación similar fue propuesta en 2010 por la British Thoracic Society (BTS)¹⁶⁹. Posteriormente, en un ensayo controlado y aleatorizado en el 2011 Darling y colaboradores comparando la linfadenectomía hilar y mediastínica sistemática frente al muestreo ganglionar, demostraron que la linfadenectomía sistemática no mejoró la supervivencia ni disminuyó la incidencia de recurrencia local o regional en pacientes con CP en estadios tempranos¹⁷⁰.

En nuestra cohorte, se observó un efecto positivo global sobre las tasas de supervivencia en el grupo con linfadenectomía hilar y mediastínica (log-rank-test $p = 0.04$). Sin embargo, cuando dividimos el conjunto de datos de acuerdo con los estadios tempranos (I) y más avanzadas (II y III), la diferencia de supervivencia a favor de la linfadenectomía solo se encontró en el grupo de estadios avanzados de manera no estadísticamente significativa. Existe inconsistencia entre los estudios publicados en el CP en etapa temprana, lo que podría estar relacionado con el tamaño del tumor^{171,172}. La definición de la linfadenectomía y la extensión de la resección pulmonar en la enfermedad en estadio temprano deben beneficiarse de nuevos estudios prospectivos aleatorizados adicionales con muestras de mayor tamaño.

Estudios en curso, como I-ELCART (Iniciativa para la Investigación Temprana sobre el Tratamiento del Cáncer de Pulmón)¹⁷³ en el que participa nuestro grupo, tienen como objetivo avanzar en el conocimiento sobre el tratamiento quirúrgico óptimo de pacientes con CP en estadios tempranos. Las variables clave incluyen; el tipo de resección, la estandarización de las mediciones del margen quirúrgico, el grado de linfadenectomía y

los enfoques terapéuticos alternativos (SBRT o espera vigilante), así como el impacto en la calidad de vida, las tasas de recurrencia y la supervivencia a largo plazo.

Curiosamente, después del diagnóstico y el tratamiento quirúrgico de una primer CP, encontramos un número significativo de pacientes con un segundo tumor primario metacrónico cumpliendo con los criterios de Martini-Melamed y de la IASLC ^{174,67}. Los pacientes con cáncer de pulmón tienen un riesgo muy alto de desarrollar cánceres de pulmón adicionales. De acuerdo con la morbilidad del paciente, el diagnóstico histológico y molecular del CP tratado, muchas áreas de su vigilancia, seguimiento y consideraciones terapéuticas requieren más investigación. En nuestra cohorte, 8 pacientes tenían más de un cáncer metacrónico. Por esta razón, consideramos apropiado establecer dos importantes consideraciones en el contexto de pacientes con alta incidencia de enfisema y EPOC, que como se ha demostrado en múltiples estudios ^{62 175}, ambos son importantes factores de riesgo para CP. La primera consideración, es la importancia de realizar en estadio clínico I o función pulmonar limitada, cirugías de preservación pulmonar (resecciones sub-lobares) con valoración intraoperatoria de márgenes, y la segunda, enfatizar la necesidad de una vigilancia estricta junto a la continuidad en el programa de cribado en este grupo de pacientes. En razón de que los pacientes que se han sometido a una cirugía curativa para un CP, son los que tienen el mayor riesgo de desarrollar uno nuevo ¹⁷⁶.

Por otro lado, una de las principales limitaciones del cribado de cáncer de pulmón lo constituye la propia naturaleza de un programa de detección precoz, en el que las lesiones sospechosas casi siempre son de pequeño tamaño, pueden no estar anatómicamente ubicadas en áreas periféricas o accesibles y/o tener una consistencia parcialmente sólida. Lo que dificultaría o inclusive imposibilitaría la obtención de un diagnóstico

preoperatorio a través de una punción transtorácica o endoscópica. Debido a ello, la prueba que finalmente confirma el diagnóstico sería la biopsia obtenida en el quirófano.

Como fue descrito, nuestra serie demostró ciertas limitaciones para obtener un diagnóstico preoperatorio con solo el 16% de los pacientes quirúrgicos. Dichos casos indeterminados, que requieren de una cirugía diagnóstica, reclaman una resección pulmonar lo más pequeña posible que permita un diagnóstico intraoperatorio adecuado y así, la consecuente definición de la extensión de la resección pulmonar radical terapéutica. Todo ello, bajo las características descritas (lesiones pequeñas, centrales y/o parcialmente solidas) plantean, en el marco de una cirugía mínimamente invasiva, el reto extraordinario de localizar la lesión. El marcado preoperatorio de las lesiones puede ser muy útil y debe ser una herramienta con el que todo programa de cribado deba contar, representa hoy en día una necesidad clínica en auge y un desafío que trae el desarrollo y el aumento de alternativas de técnicas eficaces ^{177,178}.

Tener una alta proporción de pacientes no diagnosticados que llegan al quirófano, junto con la tasa de falsos positivos descrita, sugiere que una evaluación adecuada del riesgo, el cumplimiento de un algoritmo diagnóstico y una decisión consensuada de un comité multidisciplinario experto, son clave en el desempeño de un programa de cribado. Los procedimientos invasivos innecesarios deben estar limitados para que el programa tenga éxito.

Estamos de acuerdo con las directrices europeas actuales que sugieren que todo programa de cribado en CP con TCBD debe garantizar una calidad de atención integral y estar dirigido por un equipo multidisciplinario experto. El equipo multidisciplinario debe incluir cirujanos con experiencia en procedimientos mínimamente invasivos y debe estar equipado con herramientas técnicas y / o tecnológicas que permitan la localización intraoperatoria de pequeños nódulos.

Una posible limitación de este estudio es que se basa en datos de un solo centro; por lo tanto, nuestra población, recursos y características de personal pueden limitar la generalización de nuestros resultados. Sin embargo, creemos que la cirugía para el cáncer de pulmón está bastante estandarizada en todos los centros y que otros probablemente lograrán resultados similares.

En resumen, nuestros resultados muestran que la detección del cáncer de pulmón es efectiva para detectar el cáncer de pulmón en las primeras etapas, y que la mayoría de los pacientes logran una supervivencia a largo plazo después de la resección quirúrgica. Los ensayos de investigación en curso ayudarán a determinar cuál es el enfoque quirúrgico óptimo para estos pacientes.

En términos de diagnóstico, morbimortalidad y supervivencia, los resultados de nuestros pacientes quirúrgicos son comparables con el resto de los estudios internacionales. Estos resultados demuestran una vez más, que el cribado de cáncer de pulmón con TCBD es de momento el único método basado en la evidencia, capaz hasta ahora, de lograr una detección temprana del CP que permita el tratamiento quirúrgico con intención y probabilidad curativa en un elevado porcentaje de pacientes.

Finalmente, podemos afirmar que nuestra experiencia en el programa de cribado de cáncer de pulmón con TCBD más largo de España, confirma la viabilidad y la eficacia para salvar vidas, compartiendo la idea de que debe iniciarse en toda Europa lo antes posible, superando la ya casi inaceptable controversia sobre el cribado con TCBD.

6.2 Objetivo 2 / Descripción Caso a Caso de Falsos Positivos

En nuestro estudio, con una cohorte de 3825 participantes, luego de 87 intervenciones quirúrgicas por sospecha de CP, las intervenciones que resultaron enfermedad benigna se situaron por debajo del 10%. Tasa que, aun no existiendo un consenso sobre el nivel adecuado, parece un umbral aceptable.

Al mismo tiempo, lo hallado en el análisis de las historias clínicas e imágenes y su seguimiento según el protocolo internacional I-ELCAP, se puede clasificar en tres apartados:

1. Falta de adhesión al protocolo por parte del paciente

Los algoritmos, protocolos o guías médicas se crean con el propósito de que su seguimiento por los profesionales de la salud guíe la terapia, el tratamiento y a los pacientes mismos en búsqueda de la máxima efectividad posible. No obstante, es responsabilidad del paciente todo lo que le compete realizar de acuerdo con lo indicado por los médicos especialistas, personal auxiliar y por sus respectivos informes médicos. Las razones personales de dicho incumplimiento: el olvido, la confianza, la displicencia, etc. conducen a una afectación negativa en los resultados del cribado. En los Falsos Positivos 5, 7 y 8 (37,5%) se observa un incumplimiento de las indicaciones detalladas e impresas en el informe entregado a los pacientes. Se puede inferir que los pacientes 5 y 7, tras objetivar su buen estado de salud con una prueba, hayan decidido no seguir las indicaciones médicas. Sorprende la actitud del paciente 7 conociendo sus múltiples antecedentes neoplásicos personales.

La falta de adhesión de los pacientes plantea el necesario mejoramiento y seguimiento de las herramientas de información y contenidos sobre el proceso de detección y tratamiento. Se trata de lograr una adherencia temprana y constante al protocolo, fundamentadas en variables como el sexo, la presencia de nódulos sospechosos, la educación y motivación frente al proceso, antecedentes familiares de cáncer de pulmón, la cercanía o no al centro de referencia, y otros factores que condicionan el cumplimiento del protocolo ¹⁷⁹.

2. Falta de adhesión del personal profesional.

La falta de adherencia por parte del personal profesional, además de ser parte de su responsabilidad como tal, es determinante en la efectividad y eficiencia del proceso de detección y diagnóstico. Es responsabilidad del profesional de la salud el seguimiento correcto y riguroso de los protocolos y guías para establecer y realizar las pruebas y tratamientos pertinentes en cada caso en particular. Al mismo tiempo, la actualización continua de los profesionales en referencia a estos protocolos y guías es parte de su responsabilidad. En el caso de ELCAP, donde los algoritmos cambian con cierta frecuencia a partir de la experiencia de su aplicación, la actualización oportuna es ineludible.

Un estudio que ilustra la tendencia de los profesionales en nuestra cohorte y probablemente en general, es el estudio de Tanner y colaboradores en el 2018 ¹⁸⁰, quienes se propusieron evaluar prospectivamente la estimación intuitiva de 337 profesionales médicos (278 neumólogos, 47 cirujanos y 12 oncólogos) en 33 instituciones norteamericanas, los cuales no se adherían a los protocolos de actuación diagnóstica, basados en la probabilidad de malignidad de un nódulo pulmonar calculado a través de dos modelos de riesgos validados (Veterans Affairs VA and Mayo Models).

Los autores del estudio concluyeron que la evaluación médica, como medio para predecir malignidad en nódulos pulmonares indeterminados, fue significativamente más precisa que las calculadoras de predicción de riesgo. Sin embargo, a pesar de predecir con mayor precisión la malignidad, su conducta médica difirió de las recomendaciones de las guías en el siguiente paso diagnóstico en el 61% de los casos (n = 205). Más de la mitad de los nódulos (n = 177 [53%]) se manejaron de manera más conservadora, mientras que el 8% (n = 28) se manejaron de manera más agresiva en comparación con las recomendaciones de la guía. Curiosamente, en las categorías de menor riesgo, para la cual se recomienda la vigilancia radiológica con una TCBD, las estrategias de manejo fueron más agresivas en el 52% de los casos (n = 13), y viceversa, en las categorías de mayor riesgo calculado y donde las guías recomiendan cirugía, los médicos optaron por un tratamiento más conservador con biopsia, tomografía computarizada o exploración PET el 75% del tiempo. En consecuencia, el haber usado la intuición del médico en la valoración de riesgo y con ello, haber seguido las pautas del protocolo, habría sin duda alguna proporcionado una atención óptima.

Todo esto tiene que ver con que, frente a la duda, la inclinación generalizada del médico es la de proteger al paciente, intentando asegurarse de que la opción menos agresiva no conduzca a un falso negativo que derive en un CP desestimado y avanzado; o que la conducta más agresiva de como resultado un falso positivo, asociado a procedimientos o cirugías innecesarias con todas sus implicaciones.

Otra consideración necesaria, es el impropio y lamentable surgimiento de una medicina defensiva, cada vez más presente y en expansión en nuestro mundo occidental de hoy día, la cual está alterando la praxis médica de muchos profesionales de la salud.

Hay expresiones que asocian la crítica retrospectiva, detallada y analítica de nuestra praxis, con intentos perjudiciales y no constructivos. El análisis reflexivamente crítico de nuestra praxis médica, además de estar consustanciado con nuestros principios filosóficos y deontológicos, son hoy el fundamento para mejorar herramientas, guías y protocolos.

Es solo la comprobación permanente de la eficacia, con indicadores de una alta sensibilidad y especificidad de los protocolos establecidos, lo que favorece un aumento significativo de la adherencia de los profesionales a los mismos. Es la invaluable intuición del médico y el seguimiento de las pautas construidas en base a la evidencia científica las que proporcionarán sin lugar a duda los mejores resultados.

3. Variabilidad Interprofesional en la Interpretación del TCBD. Densidad y Medición del Nódulo Pulmonar.

Otro problema del correcto seguimiento del algoritmo, muy próximo y relacionado con el citado anteriormente, es la variabilidad de lectura interprofesional e individual. Es comprensible que, durante un proceso asistencial donde los pacientes rotan por distintas áreas intrahospitalaria o interhospitalaria, exista el riesgo de producirse variabilidad interprofesional. En algunos de los casos se ha constatado como un mismo nódulo ha sido medido significativamente de forma distinta, por distintos profesionales y con resultados significativamente diferentes (Paciente 4). Así mismo, se puede ver como hay errores en la clasificación de un nódulo por su densidad (Paciente 1). Esta variación en la caracterización de un nódulo entre médicos podría ser mayor en el caso de departamentos diferentes. Aunque las reuniones y comunicación multidisciplinar están diseñadas para evitarlo, cabe la posibilidad de que los protocolos de diagnóstico y tratamiento sean

interpretados de forma distinta por diferentes profesionales, o por basarse en mediciones o caracterizaciones distintas según quien las realice.

Mayoritariamente, los nódulos no sólidos son inflamatorios y solo cabría sospechar malignidad en caso de persistir en el tiempo, en cuyo caso el tiempo de seguimiento suele ser muy largo y de malignizar tienden a hacerlo hacia la vertiente adenocarcinoma no invasivo. El pronóstico de estos nódulos depende en gran medida de las características del componente sólido del mismo ¹⁸¹. El protocolo I-ELCAP recomienda la observación anual y continua de nódulos no sólidos, ya que pueden crecer en tamaño o cambiar su densidad. Por ello es importante monitorear estos cambios. Es por esto por lo que se hace indispensable la toma de decisiones, previa coordinación y consenso de un equipo multidisciplinar experto, así como la difusión continua y actualizada de normas para la medición y caracterización de nódulos pulmonares. Evitando en la medida de lo posible errores de interpretación que permitan seguir adecuadamente las guías y algoritmos diagnósticos. Cuanto más estandarizadas y más utilizadas sean unas normas comunes, menos variabilidad de interpretación y posibles errores habrá.

En 2014 la *American College of Radiology* presentó un sistema de clasificación y análisis (Lung-RADS) como herramienta de control de calidad diseñado para estandarizar informes, formular recomendaciones, reducir la confusión de interpretaciones y facilitar la observación de los resultados en el contexto de un programa de cribado de CP con TCBD. La aplicación del mismo ha mostrado excelentes resultados en múltiples estudios, al alcanzar un acuerdo de interobservación consistente tanto en la toma de medidas como en la categorización de nódulos pulmonares ¹⁸². Uno de estos estudios, fue el realizado en el 2015 por Pinsky y colaboradores ¹⁸³, que se basó en un análisis retrospectivo de los pacientes del NLST a los que se les aplicó el Lung-RADS en búsqueda de una disminución de falsos positivos. Los resultados demostraron una significativa

disminución de los mismos, alcanzando una tasa de falsos positivos del 12.8% en comparación con el 26.6% obtenida en el estudio original del NLST.

La variación intra-departamental no está tan presente en este trabajo, pues son los mismos profesionales del mismo departamento los que realizan los informes y mediciones que más tarde son evaluadas por otros servicios. No obstante, hay una diferencia de varios años entre unos estudios y otros (2002-2017), provocando que muchas veces se cambie de profesional, incluso de hospital, propiciando mediciones e interpretaciones distintas. Además, cabe mencionar que en los últimos tiempos las técnicas de estudio y medición han mejorado sensiblemente dando a los médicos herramientas más precisas. En la TAC, por ejemplo, se ha pasado de 20 cortes por TAC a 50, aumentando considerablemente la sensibilidad. Sin contar con que la variabilidad intra-observador se aproxima a 1,3mm. Es decir, es aceptable para una misma persona midiendo el mismo nódulo en dos tiempos una variación de 1,3 mm¹⁸⁴.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, se ha visto que la más solicitada fuera del algoritmo ha sido la Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés), aunque debemos referir que fueron realizadas en una serie de pacientes, en nuestro centro, en el marco de un estudio del Fondo de Investigaciones Sanitarias, FIS¹⁸⁵. Así mismo se realizó una PET en todos los pacientes falsos positivos del proceso de cribado excepto el paciente 4 (7/8). En todos ellos su caracterización metabólica resultó negativa con $SUV_{\text{máximos}} < 2 - 2.5$. En los Falsos Positivos 1, 2 y 5 se realiza el PET cuando el nódulo o su parte sólida (Paciente 1) son menores a los 10mm¹⁸⁶.

En cuanto a la PET, debemos destacar que el uso de este estudio en nódulos menores de 10mm es controversial por su baja sensibilidad. Así tenemos que algunos autores consideran que nódulos a partir de 10mm o más pueden ser caracterizados a partir de un

protocolo basado en TCBD y la adición de la PET, lo que conllevaría a reducir procedimientos invasivos innecesarios sin la pérdida de cánceres ¹⁸⁵. Otros trabajos han demostrado que la sensibilidad de la PET en el diagnóstico de nódulos mayores de 1 cm es superior al 95%, pero en menores de 1cm, aun tratándose de nódulos malignos su sensibilidad es muy baja. Con la PET los falsos negativos son elevados en lesiones de menos de 1cm, porque se requiere una masa crítica de células malignas metabólicamente activas para el diagnóstico de PET ¹⁸⁷. Otro estudio, en el cual se realizaron exploraciones prospectivas PET para 136 nódulos no calcificados de menos de 3 cm de diámetro, de los 20 nódulos de menos de 1 cm, 8 resultaron malignos y 12 benignos, independientemente de la histología. La conclusión de este estudio fue que los nódulos pulmonares de menos de 1 cm de tamaño o nódulos no solidos (GGO) en la TAC no pueden evaluarse con precisión mediante la PET ¹⁸⁸.

Como comentamos el estudio descriptivo de toda nuestra serie quirúrgica solo el 16% de los pacientes quirúrgicos acudieron a quirófano con un diagnóstico preoperatorio. Ante un nódulo indeterminado la biopsia o filiación mediante PAAF, broncoscopia o EUS está recomendada previa a la cirugía ^{29,177}. En nuestra serie de falsos positivos, solo en el paciente 7 de manera preoperatoria se ha realizado una PAAF guiada por TAC, la cual resulta negativa para células atípica. Aun así, ante la sospecha persistente de malignidad se decide igualmente cirugía.

Barta, Yankelevitz y colaboradores¹⁸⁹ describieron una disminución de falsos positivos ante pacientes sometidos a PAAF guiada por TAC preoperatoria en comparación con aquellos que no la tuvieron. Ahora bien, para alcanzar esos grados de confianza en cualquier prueba diagnóstica preoperatoria que permita la toma de una decisión terapéutica definitiva, se requiere tener constancia de un alto grado de experticia, demostrado en los niveles de sensibilidad y especificidad de la prueba llevada a cabo por

el equipo especialista responsable, como fue demostrado en este grupo citado con un 96 y 98% respectivamente.

La evidencia de procedimientos quirúrgicos para enfermedad benigna en el cribado de CP con TCBD, varía de 0% a 33%, con un promedio de 18% ¹⁹⁰. Wilson y colaboradores evaluaron a 3.642 participantes en el estudio P LuSS ¹⁹¹ utilizando un protocolo interno. Ochenta y dos (2,3%) se sometieron a procedimientos quirúrgicos, veintiocho de los cuales (34%) tenían enfermedad benigna. Los investigadores del estudio citaron "un aparente sesgo generalizado hacia una intervención agresiva" para nódulos pulmonares indeterminados. El grupo DLCTS reporta 11% de falsos positivos quirúrgicos ¹⁷⁷.

En nuestro estudio ¹⁹² realizado en 3825 participantes, 97 (2,5%) fueron diagnosticados con CP, y donde luego de 87 procedimientos quirúrgicos por sospecha o confirmación de CP, solo 8 (9,2%) resultaron tener una enfermedad benigna. Esta cifra de falsos positivos en nuestro estudio, además de confirmar la capacidad del cribado con TCBD en términos de resultados y rendimiento, apuntan en esta dirección en lo que refiere a la importancia de un equipo multidisciplinar de alta calificación. Aun así, debemos aceptar que la existencia de falsos positivos en un programa de cribado, proceso capaz de detectar la enfermedad en etapas iniciales y caracterizada por lesiones nodulares pequeñas, se plantea difícil de evitar de manera absoluta.

Ahora bien, tener un número de pacientes no diagnosticados en la sala de operaciones junto a la tasa de falsos positivos descrita por nuestro estudio, nos plantea la interrogante de si un correcto cumplimiento del algoritmo diagnóstico junto a la evaluación de riesgo de malignidad personalizada y la discusión del caso por un comité multidisciplinar experto para la toma de decisión consensuada, es suficiente para evitar procedimientos preoperatorios invasivos de baja especificidad que aumenten el riesgo de complicaciones con sus efectos en la calidad de vida de los pacientes.

Una alta tasa de falsos positivos en un programa de cribado no es ni ética ni económicamente aceptable. Los mismos constituyen un factor que inciden de manera determinante en la efectividad y el rendimiento de este proceso de detección diagnóstico, así como en su posible repercusión en la calidad de vida de los pacientes. Ante las limitaciones reales de detección precoz de esta patología, se impone asumir el propósito de alcanzar una alta tasa de detección, con su consecuente disminución de la mortalidad y lograr al mismo tiempo la menor tasa posible de falsos positivos.

Es por ello que consideramos que es necesario asumir de manera rigurosa y determinante diversas estrategias formuladas y dirigidas a disminuir los falsos positivos:

1. Una selección clara de criterios de inclusión y con ello una definición más precisa y delimitada de candidatos de alto riesgo, bajo el uso de la historia clínica detallada y el uso de herramientas de predicción para el análisis de riesgo ^{193,194}.
2. La utilización de herramientas de información y contenidos sobre el proceso de detección y tratamiento, dirigidas al logro de una correcta adherencia al programa de cribado.
3. El desarrollo de un sistemas de informes estandarizados y estructurados (Por ejemplo, Lung-RADS)¹⁸³.
4. La utilización de algoritmos y protocolos diagnósticos, refinados bajo el consenso y la evidencia científica continua y actualizada. Protocolos flexibles y dinámicos que permitan la incorporación y utilización progresiva de técnicas y tecnologías radiológicas, genéticas y moleculares, que vayan mostrando eficacia, como el estudio volumétrico automatizado de nódulos pulmonares ¹⁹⁵ , la valoración automatizada de imágenes a

través de inteligencia artificial ²⁰⁰, la aplicación de modelos radiómicos de predicción ²⁰¹ y la utilización de biomarcadores diagnósticos.

Estas estrategias, junto a un imprescindible manejo multidisciplinar experto, han demostrado efectividad no solo para reducir de manera importante los falsos positivos del proceso de cribado, sino también para minimizar las intervenciones frente a enfermedad benigna sin obviar o dejar de lado casos de CP curable.

Estamos convencidos del impacto favorable sobre el número de los falsos positivos en un programa de cribado, que produciría el riguroso cumplimiento de las estrategias mencionadas. Teniendo presente las dificultades para el logro de un nivel cero de falsos positivos, es necesario asumir siempre el objetivo de superar esas dificultades a partir de un progresivo mejoramiento de dichas estrategias. Reducirlos a su mínima expresión es el reto. En este sentido, el cumplimiento y la adherencia a los diversos protocolos en un programa de cribado son fundamentales tanto para la disminución de los falsos positivos, como para su autoevaluación y mejoramiento continuo, tal como lo muestra la experiencia de superación cualitativa del protocolo del I-ELCAP a través de los años.

6.3 Objetivo 3 / Calidad de Vida y Satisfacción de Falsos Positivos

La calidad de vida (CDV) y la satisfacción de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de CP en estadios tempranos es un tema cuyo tratamiento se ha expandido en la literatura en los últimos años ^{197,198,199,200}. Sin embargo, hay muy poco descrito en cuanto a la CDV de los pacientes quirúrgicos que resultaron no tener cáncer de pulmón, es decir falsos positivos de un programa de cribado de cáncer de pulmón.

A pesar de que el tipo de cirugía diagnóstica en todos nuestros falsos positivos fue el de una resección en cuña sublobar atípica, no todas se realizaron mediante cirugía mínimamente invasiva. Como hemos mencionado antes, esto es debido a que la inclusión e implementación de la cirugía VATS en nuestro centro se ha realizado de manera no progresiva ni constante a través de los años. Sin embargo, Schwartz y sus colegas²⁰¹ no encontraron diferencias clínicamente significativas en la salud física general o en la salud mental entre un grupo de pacientes sometidos a un programa de cribado de CP, operado por VATS, frente a otro grupo tratado por toracotomía. A pesar de que la muestra era pequeña, concluyeron que la extensión de la resección pulmonar (lobectomía vs resección sublobar) en lugar del tipo de abordaje quirúrgico, puede ser un factor importante para determinar la CDV en su dimensión física posterior a la cirugía.

Con respecto al análisis de la CDV en relación con la ansiedad y la afectación psicológica, Garen y colaboradores, del grupo del NLST, no encontraron diferencias en sus resultados entre los diversos grupos (falsos positivos, verdaderos positivos, hallazgos incidentales significativos). Los autores lo atribuyeron a la amplia información y asesoramiento que recibieron los participantes durante el ensayo ²⁰². Esta apreciación serviría también como explicación a nuestros similares resultados, los cuales están registrados en la información proporcionada y descrita en las respuestas obtenidas en el EORTC IN-PARSAT32, donde

se describe un elevado grado de satisfacción respecto a la cantidad y calidad de la información proporcionada por parte del equipo médico multidisciplinar involucrado, durante el proceso de cribado y diagnóstico.

Un asesoramiento extenso al paciente que incluya un proceso de toma de decisiones informadas en conjunto con el equipo médico antes del inicio y durante el proceso de cribado, es una estrategia potencialmente capaz de disminuir la carga psicológica asociada. Es necesario en este asesoramiento definir con claridad los beneficios, limitaciones y daños asociados al programa y a una eventual cirugía diagnóstico-terapéutica ²⁰³. Así como enfatizar en la importancia y propósito de deshabituación tabáquica ⁹, junto al compromiso del seguimiento anual con un TCBD pese a la obtención de un resultado negativo, limitación de adherencia al programa, ya descrita por nuestro equipo ^{23, 10}.

Por otro lado, consideramos que un alto grado de satisfacción, expresada en todas las dimensiones evaluadas en el EORTC IN-PARSAT32, que reflejan los niveles de calidad asistencial global e integral, desempeña sin lugar a duda un papel fundamental en la apreciación del proceso por parte del paciente, aún si fuese un caso de falso positivo del proceso de cribado.

La consecución de una cifra reducida de falsos positivos, en términos absolutos y relativos, siempre será un logro deseable en un programa de cribado de CP. Pero objetivamente, dada la posibilidad de recibir a un paciente en consulta que, después de cumplir con un algoritmo diagnóstico que ha demostrado una eficacia del 90.5% y en ausencia de confirmación histológica, ¿cómo no ofrecer una cirugía diagnóstica y terapéutica a pesar de las dudas? ¿deberíamos descartar una biopsia de pulmón a pesar de la baja tasa de morbilidad y la ausencia de afectación en la CDV demostrada en nuestra serie, aunado a las posibilidades de salvar una vida? El solo objetivo de evitar

completamente las intervenciones que resultan en anatomía patológica benigna no debe sacrificar la posibilidad de detectar un cáncer de pulmón en estadio temprano y en consecuencia curable. Es necesario encontrar el equilibrio, en la medida que se implanten programas de cribado más o menos masivos, encontraremos respuestas consensuadas sobre esta materia y los niveles aceptables de falsos positivos.

Consideramos que todo centro dedicado al cribado de cáncer de pulmón debe ser capaz de garantizar niveles de calidad asistencial integral, debe contar con un equipo multidisciplinar experto que incluya cirujanos con experiencia en procedimientos mínimamente invasivos, un equipo coordinado que ofrezca una constante provisión de información oportuna, adecuada y de alta calidad sobre los beneficios y riesgos del cribado para así promover la toma de decisiones informadas, eliminar las percepciones erróneas y reducir la carga psicológica relacionada con la detección.

VII. CONCLUSIONES

1. El cribado de cáncer de pulmón mediante tomografía axial computarizada de baja dosis de radiación anual permite su diagnóstico en estadios precoces.
2. Las tasas de supervivencia a largo plazo en pacientes con cáncer de pulmón diagnosticados en el contexto de un programa de cribado supera el 80%.
3. La proporción de intervenciones quirúrgicas en nuestro programa de cribado que han resultado compatibles con enfermedad benigna es del 9,2%.
4. El seguimiento de los protocolos de manera rigurosa, asociado siempre a una gestión integrada, coordinada y consensual de un equipo multidisciplinar experto, podría resultar en una tasa baja de falsos positivos del proceso de cribado
5. La provisión de información oportuna, adecuada y detallada sobre los beneficios y riesgos del cribado del cáncer de pulmón, junto con una asistencia integral y multidisciplinar de alta calidad, resultan en un alto grado de satisfacción y desempeñan un papel fundamental en la disminución del impacto psicosocial, incluso en pacientes intervenidos por lesiones benignas.
6. Los sujetos falsos positivos del proceso de cribado, en ausencia de complicaciones mostraron un alto grado de satisfacción y una excelente CDV en sus dimensiones física y mental.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210
2. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. 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. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
3. Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP). *Las "Notas" de 2015 de Cáncer de Pulmón: Situación Del Tumor En España*. Spain; 2015. <https://www.gecp.org/las-notas-de-2015-de-cancer-de-pulmon-situacion-del-tumor-en-espana/>.
4. Siegel RL, Miller KD JA. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;Jan-Feb 65(1):5-29. doi:doi: 10.3322/caac.21254.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;Jan-Feb 65(1):5-29. doi:doi: 10.3322/caac.21254.
6. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: Validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):694-705. doi:10.1097/JTO.0b013e31812d05d5
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, 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. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009

8. Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, Onn A, Peled N. Screening for lung cancer: Time for large-scale screening by chest computed tomography. *Eur Respir J*. 2014;44(1):217-238. doi:10.1183/09031936.00164513
9. CDC. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center. *Cdc*. 2014;20(2):139-149. doi:10.1007/s10845-008-0230-1
10. 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(7):738-744. doi:10.1164/rccm.200803-435OC
11. MMWR. Smoking-Attributable Mortality, Years of Potential Life Lost, and Productivity Losses ---United States, 2000--2004. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2008. doi:10.1097/01.COT.0000345498.34913.fd
12. López-Rodó LM. Diagnóstico precoz del Cáncer de Pulmón : El Cribado , una herramienta para avanzar en su curación. *Real Acad Eur Dr*. 2017.
13. Yang P, Allen MS, Aubry MC, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: Experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest*. 2005. doi:10.1378/chest.128.1.452
14. Bertó J, Zulueta JJ. El cribado del cáncer de pulmón mediante tomografía computarizada de baja dosis de radiación. Posición a favor. *Gac Sanit*. 2016;30(5):386-388. doi:10.1016/j.gaceta.2016.07.001
15. Kauczor H-U, Bonomo L, Gaga M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol*. 2015;25(9):2519-2531. doi:10.1007/s00330-015-3697-0
16. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354(9173):99-105.

doi:10.1016/S0140-6736(99)06093-6

17. Diederich S, Thomas M, Semik M, 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. doi:10.1007/s00330-003-2200-5
18. Sone S, Li F, Yang ZG, 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. doi:10.1054/bjoc.2000.1531
19. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol.* 2002;20(4):911-920. doi:10.1200/JCO.2002.20.4.911
20. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1763-1771. doi:10.1056/NEJMoa060476
21. NLST Team. Aberle DR, Adams AM BC, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM SJ. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening - The National Lung Screening Trial Research Team. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873.Reduced
22. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, 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(6):411-420. doi:10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00690
23. Wender R, Fontham ETH, Barrera E, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(2):106-117. doi:10.3322/caac.21172
24. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM, 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):33-38. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.05.060
25. Nair A, Hansell DM. European and North American lung cancer screening experience and implications for pulmonary nodule management. *Eur Radiol.* 2011. doi:10.1007/s00330-011-2219-y
 26. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):e754-e766. doi:10.1016/S1470-2045(17)30861-6
 27. De Koning HJ, Van Der Aalst CM, ten Haaf K OM. Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. In: *IASLC WCLC 2018*. Toronto; 2018.
 28. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-513. doi:10.1056/NEJMoa1911793
 29. Flores R, Bauer T, Aye R, et al. Balancing curability and unnecessary surgery in the context of computed tomography screening for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(5):1619-1626. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.11.001
 30. International Agency for Research in Cancer, (IARC). Research Cancer Statistics Resources. Databases. Globocan 2012. <https://gco.iarc.fr/>. Accessed February 19, 2020.
 31. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Las Cifras de Cáncer En España .;* 2020. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf. Accessed February 19, 2020.
 32. Cancer burden statistics and trends across Europe | ECIS. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>. Accessed February 19, 2020.
 33. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer.

- <http://www.redecan.es/redecan.org/es/index.html>. Accessed February 19, 2020.
34. Gatta G, Mallone S, van der Zwan JM, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EUROCORE-5 - A population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34. doi:10.1016/S1470-2045(13)70546-1
 35. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015;51(15):2242-2253. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.033
 36. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(7):593-602. doi:10.1097/JTO.0b013e31807a2f81
 37. 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):1441-1446. doi:10.1007/s12032-010-9632-y
 38. James D. Brierley AKDMFFRPJBV y SH, Huang. *UICC Manual of Clinical Oncology.* 9th Edition. (John Wiley & Sons L, ed.). John Wiley & Sons, Ltd.; 2015. doi:10.1002/9781119013143
 39. Microsoft Power BI. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNDVmNjdlOTQtOTE5Zi00YmJmLWJhMjgtNTgxMGJkM2FjYTE3IiwidCI6ImJjYTNjYTJlTYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOj9>. Accessed March 30, 2020.
 40. Globocan 2018. International Agency for Research in Cancer (IARC). Research Cancer Statistics Resources. Databases.
 41. Gómez Raposo C, De Castro Carpeño J, González Barón M. Factores etiológicos del cáncer de pulmón: Fumador activo, fumador pasivo, carcinógenos medioambientales y

- factores genéticos. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(10):390-396. doi:10.1157/13099973
42. 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. *Br Med J*. 2000;321(7257):323-329. doi:10.1136/bmj.321.7257.323
43. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 Years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 2004;328(7455):1519-1528. doi:10.1136/bmj.38142.554479.ae
44. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*.; 2004. <http://monographs.iarc.fr/>. Accessed March 13, 2020.
45. Carrion Valero F, Hernandez Hernandez JR. [Passive smoking in adults]. *Arch Bronconeumol*. 2002;38(3):137-146.
46. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med J*. 1997;315(7114):980-988. doi:10.1136/bmj.315.7114.980
47. Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Akerkar S, Brunnemann KD, Hoffmann D. A Tobacco-Specific Lung Carcinogen in the Urine of Men Exposed to Cigarette Smoke. *N Engl J Med*. 1993;329(21):1543-1546. doi:10.1056/NEJM199311183292105
48. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(14):1194-1210. doi:10.1093/jnci/91.14.1194
49. Cáncer ocupacional y ocupaciones con cáncer | Prevenir. <http://prevenir.com/2018/03/20/cancer-ocupacional-y-ocupaciones-con-cancer>. Accessed March 13, 2020.
50. De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed*. 2008;79 Suppl 1:34-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18924308>. Accessed

March 13, 2020.

51. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer*. 2000;82(1):227-233. doi:10.1054/bjoc.1999.0904
52. Prescott E, Osler M, Hein HO, et al. Gender and smoking-related risk of lung cancer. The Copenhagen Center for Prospective Population Studies. *Epidemiology*. 1998;9(1):79-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9430273>. Accessed March 13, 2020.
53. Schwartz AG, Swanson GM. Lung carcinoma in African Americans and whites: A population-based study in Metropolitan Detroit, Michigan. *Cancer*. 1997;79(1):45-52. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19970101)79:1<45::AID-CNCR7>3.0.CO;2-L
54. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, 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):1782-1788. doi:10.1093/jnci/89.23.1782
55. Bobba RK, Holly JS, Loy T, Perry MC. Scar carcinoma of the lung: a historical perspective. *Clin Lung Cancer*. 2011;12(3):148-154. doi:10.1016/j.clc.2011.03.011
56. Li X, Hemminki K. Familial multiple primary lung cancers: a population-based analysis from Sweden. *Lung Cancer*. 2005;47(3):301-307. doi:10.1016/j.lungcan.2004.07.048
57. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365. doi:10.1164/rccm.201204-0596PP
58. Li Y, Swensen SJ, Karabekmez LG, et al. Effect of emphysema on lung cancer risk in smokers: A computed tomography-based assessment. *Cancer Prev Res*. 2011;4(1):43-50. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0151
59. Zulueta JJ. Emphysema and Lung Cancer More Than a Coincidence. 2015.

doi:10.1513/AnnalsATS.201506-360ED

60. Sanchez-Salcedo P, Berto J, De-Torres JP, et al. Cribado de cáncer de pulmón: catorce años de experiencia del Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TBDR de Pamplona (P-IELCAP). *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):169-176. doi:10.1016/j.arbr.2015.02.015
61. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung Cancer in COPD Patients: Development and Validation of the COPD Lung Cancer Screening Score (COPD-LUCSS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. doi:10.1164/rccm.201407-1210OC
62. de-Torres JP, Marín JM, Casanova C, et al. Identification of COPD Patients at High Risk for Lung Cancer Mortality Using the COPD-LUCSS-DLCO. *Chest*. 2016;149(4):936-942. doi:10.1378/chest.15-1868
63. Gonzá Lezid J, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Emphysema phenotypes and lung cancer risk. 2019. doi:10.1371/journal.pone.0219187
64. Baxter E, Windloch K, Gannon F, Lee JS. Epigenetic regulation in cancer progression. *Cell Biosci*. 2014;4(1):45. doi:10.1186/2045-3701-4-45
65. Travis WDBEKMHHCC. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. WHO - *Classification of Tumours*.; 2004. www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/index1.php. Accessed April 15, 2020.
66. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. doi:10.1097/JTO.0b013e318206a221
67. Rami-Porta R (International A for the S of LC. *Staging Manual in Thoracic Oncology - IASLC*.
68. Sharma D, Newman TG, Aronow WS. Lung cancer screening: History, current

- perspectives, and future directions. *Arch Med Sci*. 2015;11(5):1033-1043.
doi:10.5114/aoms.2015.54859
69. Wilson JMG, Jungner G. *PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE*.
70. Brett GZ. The presymptomatic diagnosis of lung cancer. *Proc R Soc Med*. 1966;59(11 Part 2):1208-1214. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5954408>. Accessed February 18, 2020.
71. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, 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):561-565. doi:10.1164/arrd.1984.130.4.549
72. 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):555-560. doi:10.1164/arrd.1984.130.4.555
73. Tiznado G. Cómo nace la tomografía. *TAME*. 2004;3(8):250.
74. Gatsonis CA, Aberle DR, Berg CD, et al. The national lung screening trial: Overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-253. doi:10.1148/radiol.10091808
75. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged Lung Cancer Screening Reduced 10-year Mortality in the MILD Trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. April 2019. doi:10.1093/annonc/mdz117
76. Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S, et al. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer*. 2019;118:142-148. doi:10.1016/j.ejca.2019.06.009
77. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The danish randomized lung cancer ct screening trial- overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol*.

2009;4(5):608-614. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f

78. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. The UK lung cancer screening trial: A pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(40). doi:10.3310/hta20400
79. Seijo LM, Trujillo JC, Zulueta JJ. Screening in Lung Cancer: The Latest Evidence. *Arch Bronconeumol*. January 2019. doi:10.1016/j.arbres.2019.04.019
80. The International Association for the Study of Lung Cancer. IASLC Issues Statement on Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography. <https://www.iaslc.org/About-IASLC/News-Detail/iaslc-issues-statement-on-lung-cancer-screening-with-low-dose-computed-tomography>. Published October 25, 2018. Accessed April 9, 2020.
81. De González AB, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: Estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*. 2004;363(9406):345-351. doi:10.1016/S0140-6736(04)15433-0
82. The American Association of Physicists in Medicine. AAPM Position Statements, Policies and Procedures - PP 25-C. <https://www.aapm.org/org/policies/details.asp?id=318&type=PP¤t=true>. Published 2018. Accessed February 18, 2020.
83. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: Retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). 2015;351. doi:10.1136/bmj.h5359
84. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: Secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*. 2017;356:1-6. doi:10.1136/bmj.j347

85. Kazerooni EA, Austin JHM, Black WC, et al. ACR–STR Practice Parameter for the Performance and Reporting of Lung Cancer Screening Thoracic Computed Tomography (CT). *J Thorac Imaging*. 2014;29(5):310-316. doi:10.1097/RTI.0000000000000097
86. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):330-338. doi:10.7326/m13-2771
87. Thorne MC. Background radiation: natural and man-made. *J Radiol Prot*. 2003;23(1):29-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12729417>. Accessed July 28, 2019.
88. Cervera Deval J, Sentís Crivillé M, Zulueta JJ. Sobrediagnóstico en cribado de cáncer. *Radiologia*. 2015. doi:10.1016/j.rx.2014.06.007
89. Black WC. Randomized clinical trials for cancer screening: rationale and design considerations for imaging tests. *J Clin Oncol*. 2006;24(20):3252-3260. doi:10.1200/JCO.2006.06.5573
90. Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL, Catalona WJ. Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening. *J Urol*. 1996;155(3):816-820. doi:10.1016/S0022-5347(01)66316-X
91. Bach PB. Overdiagnosis in lung cancer: Different perspectives, definitions, implications. *Thorax*. 2008. doi:10.1136/thx.2007.082990
92. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):269-274. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12738
93. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in

- part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(8):1204-1223. doi:10.1016/j.jtho.2016.03.025
94. Han SS, Ten Haaf K, Hazelton WD, et al. The impact of overdiagnosis on the selection of efficient lung cancer screening strategies. *Int J cancer*. 2017;140(11):2436-2443. doi:10.1002/ijc.30602
 95. Fox-Rushby JA. The Relationship Between Health Economics and Health-Related Quality of Life. In: *Quality of Life Assessment: International Perspectives*. ; 2011. doi:10.1007/978-3-642-79123-9_5
 96. Gerard K. Cost-utility in practice: A policy maker's guide to the state of the art. *Health Policy (New York)*. 1992;21(3):249-279. doi:10.1016/0168-8510(92)90022-4
 97. Drummond M, Drummond M. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press; 2005.
 98. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness... [JAMA. 1996] - PubMed result. *JAMA*. 1996.
 99. Abraham J. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *Community Oncol*. 2011;8(10):441-442. doi:10.1016/S1548-5315(12)70136-5
 100. Sanchez-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(8):924-931. doi:10.1164/rccm.201410-1848OC
 101. Facey K, Topfer EL, Chan L. Health Technology Assessment (HTA) Glossary. *Health Technol Assessment First edition*. 2006.
 102. M.T. Pérez Warnisher, E. Cabezas Pastor LMS. Diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. El futuro del cribado. *Monogr SEPAR*. 2016;4:13-23.
 103. Soares MO. Is the QALY blind, deaf and dumb to equity? NICE's considerations over equity. *Br Med Bull*. 2012. doi:10.1093/bmb/lds003

104. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating Cost-Effectiveness — The Curious Resilience of the \$50,000-per-QALY Threshold. *N Engl J Med*. 2014. doi:10.1056/nejmp1405158
105. Pyenson BS, Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Dec E. Offering lung cancer screening to high-risk medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: an actuarial analysis. *Am Heal drug benefits*. 2014;7(5):272-282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25237423>. Accessed July 28, 2019.
106. Goulart BHL, Bensink ME, Mummy DG, Ramsey SD. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(2):267-275. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308519>. Accessed July 28, 2019.
107. Mauchley DC, Mitchell JD. Current Estimate of Costs of Lung Cancer Screening in the United States. *Thorac Surg Clin*. 2015;25(2):205-215. doi:10.1016/j.thorsurg.2014.12.005
108. Cressman S, Lam S, Tammemagi MC, et al. Resource utilization and costs during the initial years of lung cancer screening with computed tomography in Canada. *J Thorac Oncol*. 2014;9(10):1449-1458. doi:10.1097/JTO.0000000000000283
109. 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. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207140
110. Kumar V, Cohen JT, Van Klaveren D, et al. Risk-targeted lung cancer screening: A cost effectiveness analysis. doi:10.7326/M17-1401
111. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A Cost-Utility Analysis of Lung Cancer Screening and the Additional Benefits of Incorporating Smoking Cessation

- Interventions. *PLoS One*. 2013. doi:10.1371/journal.pone.0071379
112. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000. doi:10.1378/chest.118.4.981
113. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, et al. [Geographical variations in the prevalence of COPD in Spain: relationship to smoking, death rates and other determining factors]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):522-530. doi:10.1016/j.arbres.2010.06.008
114. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población y datos demográficos. <http://www.ine.es>. Accessed July 28, 2019.
115. Observatorio de resultados - Portal de Salud de la Comunidad de Madrid. <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/HospitalesResultados.aspx>. Accessed October 21, 2020.
116. Guzman R, Guirao A, Vela E, et al. Outcomes and cost of lung cancer patients treated surgically or medically in Catalunya. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29:486-492. doi:10.1097/cej.0000000000000566
117. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. *N Engl J Med*. 2013;369(10):910-919. doi:10.1056/NEJMoa1214726
118. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, 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):1332-1341. doi:10.1016/S1470-2045(14)70389-4
119. 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.

doi:10.1148/radiol.14132950

120. Sverzellati N, Silva M, Calareso G, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. *Eur Radiol.* 2016;26(11):3821-3829. doi:10.1007/s00330-016-4228-3
121. Yousaf-Khan U, Van Der Aalst C, De Jong PA, 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
122. Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S, et al. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1523-1531. doi:10.1016/S1470-2045(17)30597-1
123. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, Cheung LC, Chaturvedi AK. Development and validation of risk models to select ever-smokers for ct lung cancer screening. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(21):2300-2311. doi:10.1001/jama.2016.6255
124. Katki HA, Petite LC, Cheung LC, et al. Implications of 9 risk prediction models for selecting ever-smokers for CT lung-cancer screening. *Ann Intern Med.* 2018;169(1):10-19.
125. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med.* 2013;369(3):245-254. doi:10.1056/NEJMoa1301851
126. Røe OD, Markaki M, Tsamardinos I, et al. “Reduced” HUNT model outperforms NLST and NELSON study criteria in predicting lung cancer in the Danish screening trial. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1). doi:10.1136/bmjresp-2019-000512
127. Suárez Cuenca JJ. Desarrollo de un sistema de diagnóstico asistido por computador para detección de nódulos pulmonares en tomografía computarizada multicorte. 2009.

128. Masood A, Sheng B, Li P, et al. Computer-Assisted Decision Support System in Pulmonary Cancer detection and stage classification on CT images. *J Biomed Inform.* 2018;79:117-128. doi:10.1016/j.jbi.2018.01.005
129. Weikert T, Akinci D, Antonoli T, Bremerich J, Stieltjes B, Sommer G, Sauter AW. Evaluation of an AI-Powered Lung Nodule Algorithm for Detection and 3D Segmentation of Primary Lung Tumors. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019;2019:1-10. doi:10.1155/2019/1545747
130. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, et al. *End-to-End Lung Cancer Screening with Three-Dimensional Deep Learning on Low-Dose Chest Computed Tomography.* Vol 25. Nature Publishing Group; 2019:954-961. doi:10.1038/s41591-019-0447-x
131. Seijo LM, Peled N, Ajona D, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):343-357. doi:10.1016/j.jtho.2018.11.023
132. Massion PP, Healey GF, Peek LJ, et al. Autoantibody Signature Enhances the Positive Predictive Power of Computed Tomography and Nodule-Based Risk Models for Detection of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(3):578-584. doi:10.1016/j.jtho.2016.08.143
133. Ajona D, Okrój M, Pajares MJ, et al. Complement C4d-specific antibodies for the diagnosis of lung cancer. *Oncotarget.* 2018;9(5):6346-6355. doi:10.18632/oncotarget.23690
134. Montani F, Jacopo Marzi M, Dezi F, et al. miR-Test: A Blood Test for Lung Cancer Early Detection. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):63. doi:10.1093/jnci/djv063
135. Sozzi G, Boeri M, Rossi M, et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: A correlative MILD trial study. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):768-773. doi:10.1200/JCO.2013.50.4357

136. Doseeva V, Colpitts T, Gao G, Woodcock J, Knezevic V. Performance of a multiplexed dual analyte immunoassay for the early detection of non-small cell lung cancer. *J Transl Med.* 2015;13(1):55. doi:10.1186/s12967-015-0419-y
137. Daniel Ajona, Ana Ramirez, Cristina Sainz, Cristina Bertolo, Alvaro Gonzalez, Nerea Varo, María D Lozano, Javier J Zulueta, Miguel Mesa-Guzman, Ana Martin, Rosa Perez, Jose Luis Perez-Gracia, Pierre P Massion, Luis M Montuenga RP. New lung cancer diagnostic model based on the quantification of complement C4c.
138. Yanagita K, Nagashio R, Jiang S-X, et al. Cytoskeleton-Associated Protein 4 Is a Novel Serodiagnostic Marker for Lung Cancer. 2018. doi:10.1016/j.ajpath.2018.03.007
139. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al. The Prevalence of Psychiatric Disorders Among Cancer Patients. *JAMA J Am Med Assoc.* 1983;249(6):751-757. doi:10.1001/jama.1983.03330300035030
140. Hill KM, Amir Z, Muers MF, Connolly CK, Round CE. Do newly diagnosed lung cancer patients feel their concerns are being met? *Eur J Cancer Care (Engl).* 2003;12(1):35-45. doi:10.1046/j.1365-2354.2003.00324.x
141. Uchitomi Y, Mikami I, Kugaya A, et al. Depression after successful treatment for nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 2000;89(5):1172-1179. doi:10.1002/1097-0142(20000901)89:53.0.CO;2-U
142. Akechi T, Okuyama T, Akizuki N, et al. Course of psychological distress and its predictors in advanced non-small cell lung cancer patients. *Psychooncology.* 2006;15(6):463-473. doi:10.1002/pon.975
143. Walker MS, Zona DM, Fisher EB. Depressive symptoms after lung cancer surgery: Their relation to coping style and social support. *Psychooncology.* 2006;15(8):684-693. doi:10.1002/pon.997
144. Jones PW, Baveystock CM, Littlejohns P. Relationships between general health

- measured with the sickness impact profile and respiratory symptoms, physiological measures, and mood in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(6):1538-1543. doi:10.1164/ajrccm/140.6.1538
145. Marco Sanjuán JC, Bondía Gimeno A, Perena Soriano MJ MBR, Guillén Cantín A, Mateo Aguado JM FPM. Psychological distress and preoperative fear in surgical patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1999;46(5):191-196.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379185>. Accessed February 26, 2020.
146. Fitzgerald BM, Elder J. Will a 1-page informational handout decrease patients' most common fears of anesthesia and surgery? *J Surg Educ.* 2008;65(5):359-363.
doi:10.1016/j.jsurg.2008.07.013
147. Taylor KL, Shelby R, Gelmann E, McGuire C. Quality of life and trial adherence among participants in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(14):1083-1094. doi:10.1093/jnci/djh194
148. Aggestrup LM, Hestbech MS, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences of allocation to lung cancer screening: A randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2012;2(2):1-9. doi:10.1136/bmjopen-2011-000663
149. Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, 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. doi:10.1038/sj.bjc.6605459
150. Van Den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Scholten ET, Van Klaveren RJ, De Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: The NELSON trial. *Eur Respir J.* 2011;38(1):154-161.
doi:10.1183/09031936.00123410
151. Byrne MM, Weissfeld J, Roberts MS. Anxiety, fear of cancer, and perceived risk of cancer following lung cancer screening. *Med Decis Making.* 2008;28(6):917-925.

doi:10.1177/0272989X08322013

152. Henschke CI. International Early Lung Cancer Action Program protocol. Cornell University. doi:10.1097/01.JTO.0000283043.57906.f3
153. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70(4):606-612.
154. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2006;30(5):787-792. doi:10.1016/j.ejcts.2006.08.008
155. Sprangers MA, Cull A, Groenvold M, Bjordal K, Blazeby J, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview. EORTC Quality of Life Study Group. *Qual Life Res.* 1998;7(4):291-300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610213>. Accessed July 27, 2019.
156. Brédart A, Razavi D, Delvaux N, Goodman V, Farvacques C, Van Heer C. A comprehensive assessment of satisfaction with care for cancer patients. *Support Care Cancer.* 1998;6(6):518-523. doi:10.1007/s005200050207
157. Brédart A, Bottomley A, Blazeby JM, et al. An international prospective study of the EORTC cancer in-patient satisfaction with care measure (EORTC IN-PATSAT32). *Eur J Cancer.* 2005;41(14):2120-2131. doi:10.1016/j.ejca.2005.04.041
158. Arraras JJ, Vera R, Martínez M, et al. The EORTC cancer in-patient satisfaction with care questionnaire: EORTC IN-PATSAT32. *Clin Transl Oncol.* 2009;11(4):237-242. doi:10.1007/s12094-009-0346-6
159. Llorens-León R, Navarro-Bravo R, Garrido-Babío JM, Arias Á, Aguirre-Jaime A. SATISCORE: Un cuestionario para valorar la satisfacción del paciente tras cirugía cardíaca. *Cir Cardiovasc.* 2014. doi:10.1016/j.circv.2014.04.002

160. Ware J Jr, Kosinski M KS. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220-233. doi:10.1097 / 00005650-199603000-00003
161. Altorki NK, Wang X, Wigle D, et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised, phase 3 trial (CALGB/Alliance 140503). *Lancet Respir Med*. 2018;6(12):915-924. doi:10.1016/S2213-2600(18)30411-9
162. Nakamura K, Saji H, Nakajima R, et al. A Phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol*. 2009;40(3):271-274. doi:10.1093/jjco/hyp156
163. Ghaly G, Kamel M, Nasar A, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Is a Safe and Effective Alternative to Thoracotomy for Anatomical Segmentectomy in Patients With Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. In: *Annals of Thoracic Surgery*. Vol 101. ; 2016:465-472. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.06.112
164. Lex JR, Naidu B. In patients with resectable non-small-cell lung cancer, is video-assisted thoracoscopic segmentectomy an appropriate alternative to video-assisted thoracoscopic lobectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(5):826-831. doi:10.1093/icvts/ivw202
165. Shapiro M, Weiser TS, Wisnivesky JP, Chin C, Arustamyan M, Swanson SJ. Thoracoscopic segmentectomy compares favorably with thoracoscopic lobectomy for patients with small stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(6):1388-1393. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.02.009
166. Witte B, Stenz C, Vahl CF, Huertgen M. Comparative intention-to-treat analysis of the video-assisted thoracoscopic surgery approach to pulmonary segmentectomy for lung carcinoma. In: *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. Vol 21. ; 2015:276-

283. doi:10.1093/icvts/ivv143
167. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):836-844. doi:10.1016/S1470-2045(16)00173-X
168. Lim E, Batchelor T, Shackcloth M, et al. Study protocol for VIDEO assisted thoracoscopic lobectomy versus conventional Open Lobectomy for lung cancer, a UK multicentre randomised controlled trial with an internal pilot (the VIOLET study). *BMJ Open.* 2019;9(10):e029507. doi:10.1136/bmjopen-2019-029507
169. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010;65(Suppl III):iii1-iii27. doi:10.1136/thx.2010.145938
170. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):662-670. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.11.008
171. Shen-Tu Y, Mao F, Pan Y, et al. Lymph node dissection and survival in patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Med (United States).* 2017;96(43). doi:10.1097/MD.00000000000008356
172. David EA, Cooke DT, Chen Y, Nijar K, Canter RJ, Cress RD. Does Lymph Node Count Influence Survival in Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer? *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):226-235. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.05.018
173. Flores R, Henschke C, Taioli E, Yankelevitz D. P2.06-045 Initiative for Early Lung Cancer Research on Treatment (IELCART). *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):S1100. doi:10.1016/j.jtho.2016.11.1538

174. Verhagen AFTM, Tavilla G, Van De Wal HJCM, Cox AL, Lacquet LKMH. Multiple primary lung cancers. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;42(1):40-44. doi:10.1055/s-2007-1016453
175. de-Torres JP, Sanchez-Salcedo P, Bastarrika G, et al. Telomere length, COPD and emphysema as risk factors for lung cancer. *Eur Respir J.* 2017;49(1). doi:10.1183/13993003.01521-2016
176. Flores RM. Lung cancer survivors need lung cancer screening. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):53-54. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.115
177. Petersen RH, Hansen HJ, Dirksen A, Pedersen JH. Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Oncol.* 2012;7(6):1026-1031. doi:10.1097/JTO.0b013e31824fe942
178. Zaman M, Bilal H, Woo CY, Tang A. In patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery excision, what is the best way to locate a subcentimetre solitary pulmonary nodule in order to achieve successful excision? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(2):266-272. doi:10.1093/icvts/ivs068
179. Montes U, Seijo LM, Campo A, Alcaide AB, Bastarrika G, Zulueta JJ. Factors determining early adherence to a lung cancer screening protocol. *Eur Respir J.* 2007;30(3):532-537. doi:10.1183/09031936.00143206
180. Tanner NT, Porter A, Gould MK, Li XJ, Vachani A, Silvestri GA. Physician Assessment of Pretest Probability of Malignancy and Adherence With Guidelines for Pulmonary Nodule Evaluation. *Chest.* 2017;152(2):263-270. doi:10.1016/j.chest.2017.01.018
181. Cohen JG, Reymond E, Jankowski A, et al. Lung adenocarcinomas: correlation of computed tomography and pathology findings. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(10):955-963. doi:10.1016/j.diii.2016.06.021
182. van Riel SJ, Jacobs C, Scholten ET, et al. Observer variability for Lung-RADS

- categorisation of lung cancer screening CTs: impact on patient management. *Eur Radiol.* 2019;29(2):924-931. doi:10.1007/s00330-018-5599-4
183. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of lung-RADS in the national lung screening trial: A retrospective assessment. *Ann Intern Med.* 2015. doi:10.7326/M14-2086
184. Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated fleischner society guidelines for managing incidental pulmonary nodules: Common questions and challenging scenarios. *Radiographics.* 2018;38(5):1337-1350. doi:10.1148/rg.2018180017
185. Garcia-Velloso MJ, Bastarrika G, de-Torres JP, et al. Assessment of indeterminate pulmonary nodules detected in lung cancer screening: Diagnostic accuracy of FDG PET/CT. *Lung Cancer.* 2016;97:81-86. doi:10.1016/j.lungcan.2016.04.025
186. Groheux D, Quere G, Blanc E, et al. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(10):1003-1017. doi:10.1016/j.diii.2016.06.020
187. Schrevels L, Lorent N, Dooms C, Vansteenkiste J. The Role of PET Scan in Diagnosis, Staging, and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist.* 2004;9:633-643. doi:10.1634/theoncologist.9-6-633
188. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer.* 2004;45(1):19-27. doi:10.1016/j.lungcan.2004.01.009
189. Barta JA, Henschke CI, Flores RM, Yip R, Yankelevitz DF, Powell CA. Lung Cancer Diagnosis by Fine Needle Aspiration Is Associated With Reduction in Resection of Nonmalignant Lung Nodules. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(6):1795-1801.

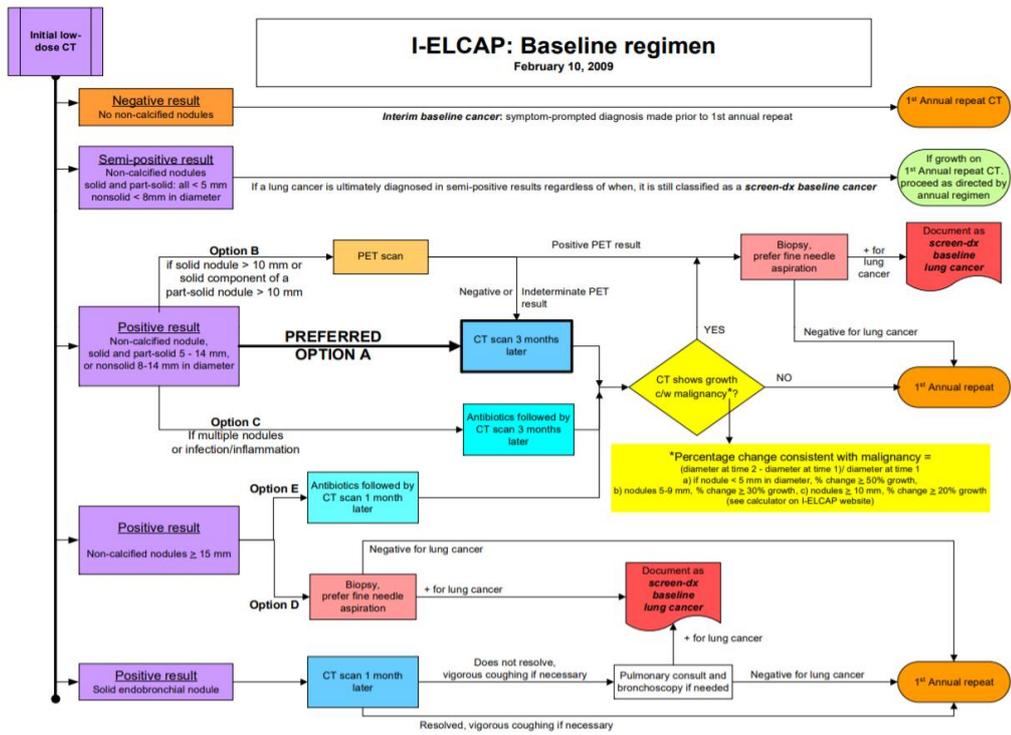
doi:10.1016/j.athoracsur.2016.11.055

190. Pastorino U. Lung cancer screening. *Br J Cancer*. 2010. doi:10.1038/sj.bjc.6605660
191. Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, et al. The Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2008. doi:10.1164/rccm.200802-336oc
192. Mesa-Guzmán M, González J, Alcaide A, et al. Surgical outcomes in a lung cancer-screening program using low dose computed tomography. *Arch Bronconeumol*. April 2020. doi:10.1016/j.arbres.2020.03.026
193. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997;157(8):849-855.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129544>. Accessed July 27, 2019.
194. Winkler Wille MM, van Riel SJ, Saghir Z, et al. Predictive Accuracy of the PanCan Lung Cancer Risk Prediction Model -External Validation based on CT from the Danish Lung Cancer Screening Trial. *Eur Radiol*. 2015. doi:10.1007/s00330-015-3689-0
195. Mehta HJ, Ravenel JG, Shaftman SR, et al. The utility of nodule volume in the context of malignancy prediction for small pulmonary nodules. *Chest*. 2014.
doi:10.1378/chest.13-0708
196. Choi W, Oh JH, Riyahi S, et al. Radiomics analysis of pulmonary nodules in low-dose CT for early detection of lung cancer. *Med Phys*. 2018;45(4):1537-1549.
doi:10.1002/mp.12820
197. Sugiura H, Morikawa T, Kaji M, Sasamura Y, Kondo S, Katoh H. Long-term benefits for the quality of life after video-assisted thoracoscopic lobectomy in patients with lung cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 1999;9(6):403-408.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10872623>. Accessed July 27, 2019.
198. Lewis RJ, Caccavale RJ, Bocage JP, Widmann MD. Video-assisted thoracic surgical

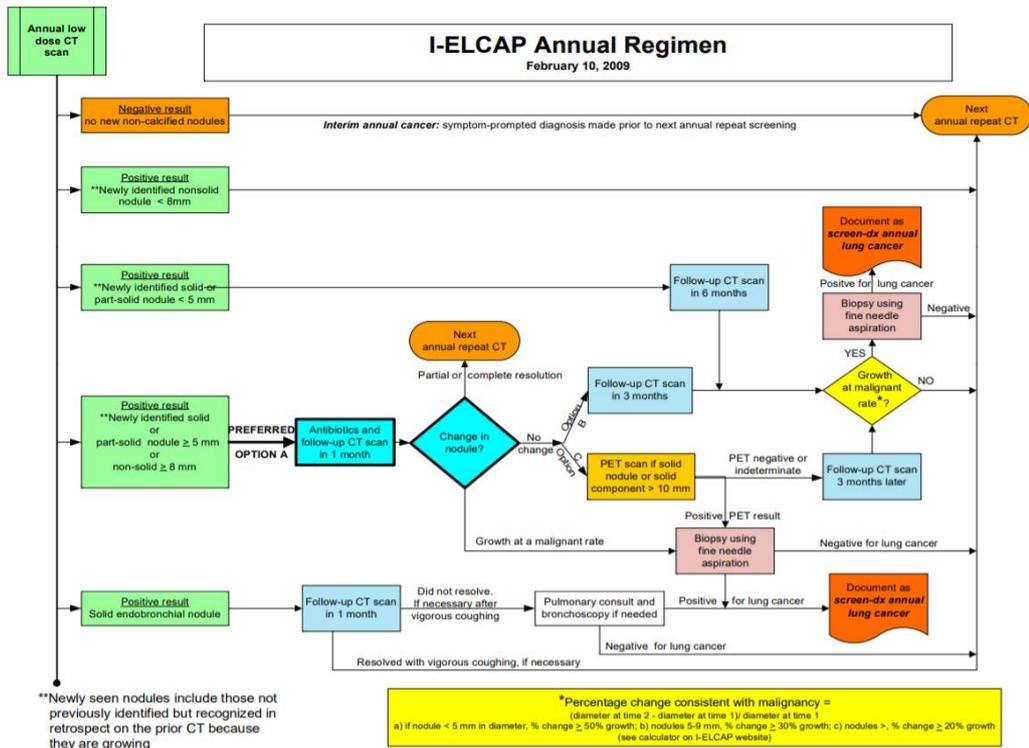
- non-rib spreading simultaneously stapled lobectomy: A more patient-friendly oncologic resection. *Chest*. 1999. doi:10.1378/chest.116.4.1119
199. Dales RE, Bélanger R, Shamji FM, Leech J, Crépeau A SH. Quality-of-life following thoracotomy for lung cancer. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(12):1443-1449.
200. Zieren HU, Müller JM, Hamberger U, Pichlmaier H. Quality of life after surgical therapy of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 1996. doi:10.1016/S1010-7940(96)80144-8
201. Schwartz RM, Yip R, Flores RM, Olkin I, Taioli E, Henschke C. The impact of resection method and patient factors on quality of life among stage IA non-small cell lung cancer surgical patients. *J Surg Oncol*. 2017;115(2):173-180. doi:10.1002/jso.24478
202. Gareen IF, Duan F, Greco EM, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer*. 2014. doi:10.1002/cncr.28833
203. Lowenstein LM, Deyter GMR, Nishi S, Wang T, Volk RJ. Shared decision-making conversations and smoking cessation interventions: critical components of low-dose CT lung cancer screening programs. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(3):254-271. doi:10.21037/tlcr.2018.05.10

IX ANEXOS

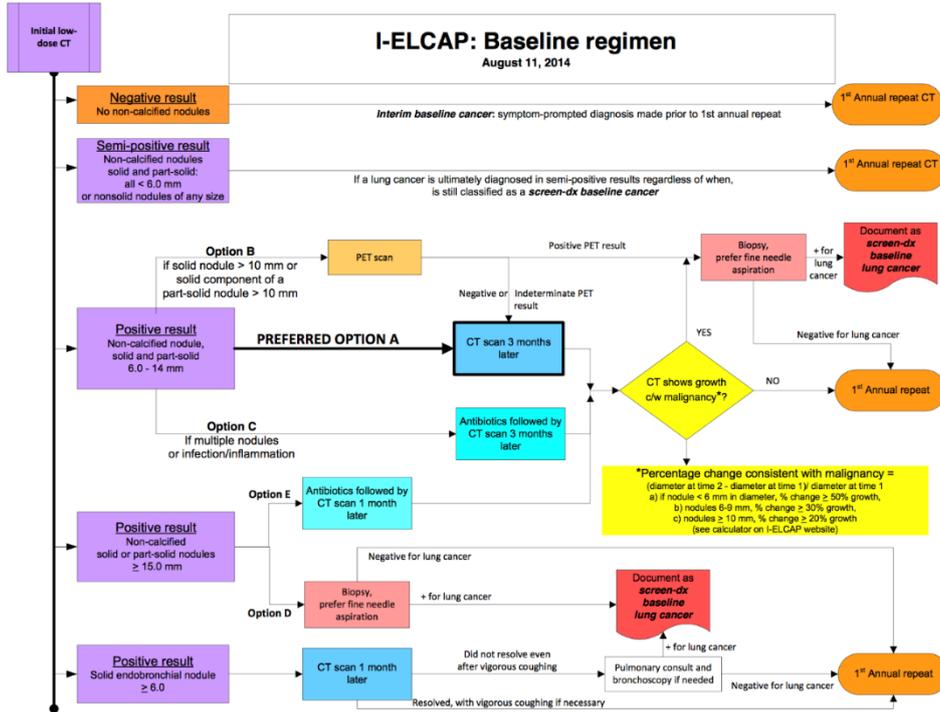
Anexo 1. Protocolo Basal. I-ELCAP, 2009.



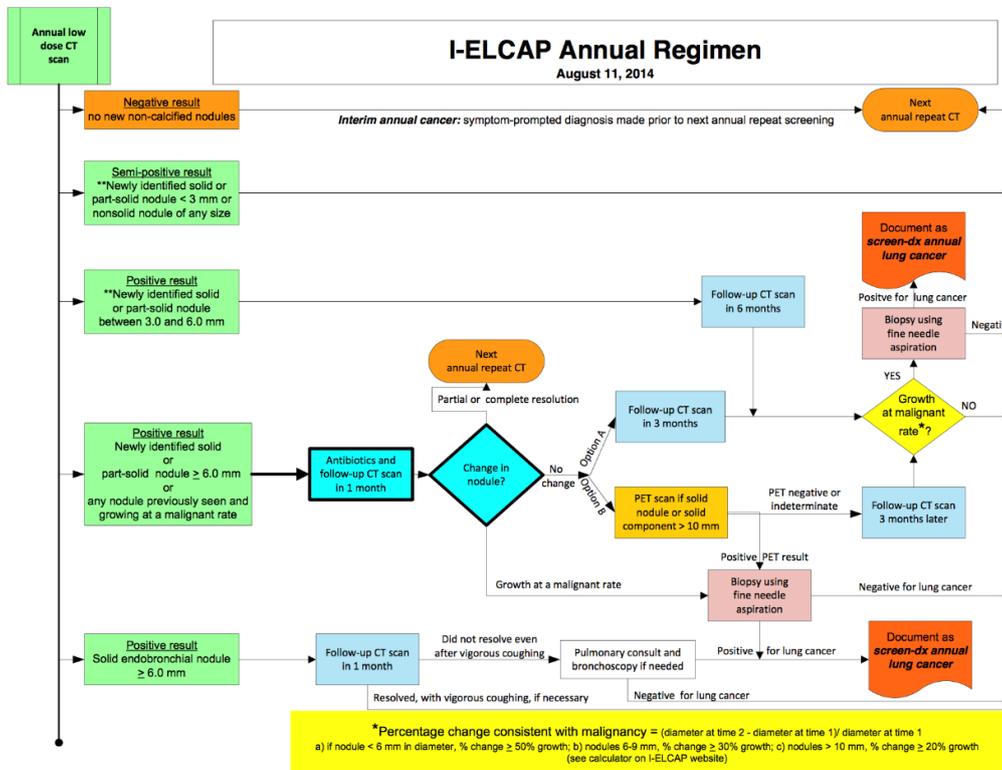
Anexo 2. Protocolo de Seguimiento Anual. I-ELCAP, 2009.



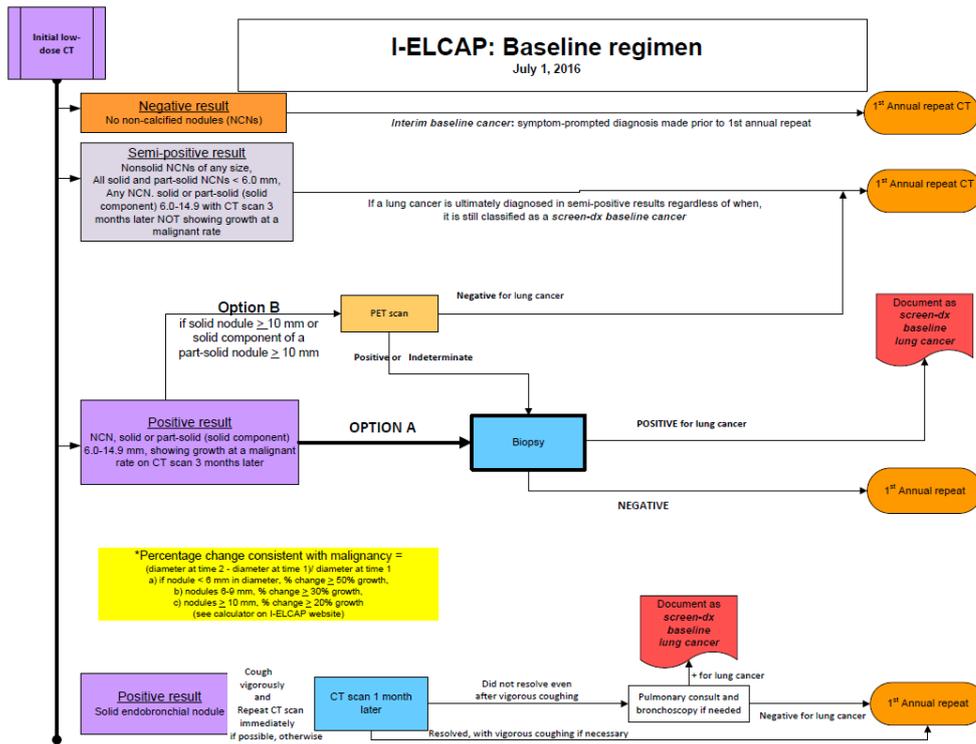
Anexo 3. Protocolo Basal. I-ELCAP, 2014



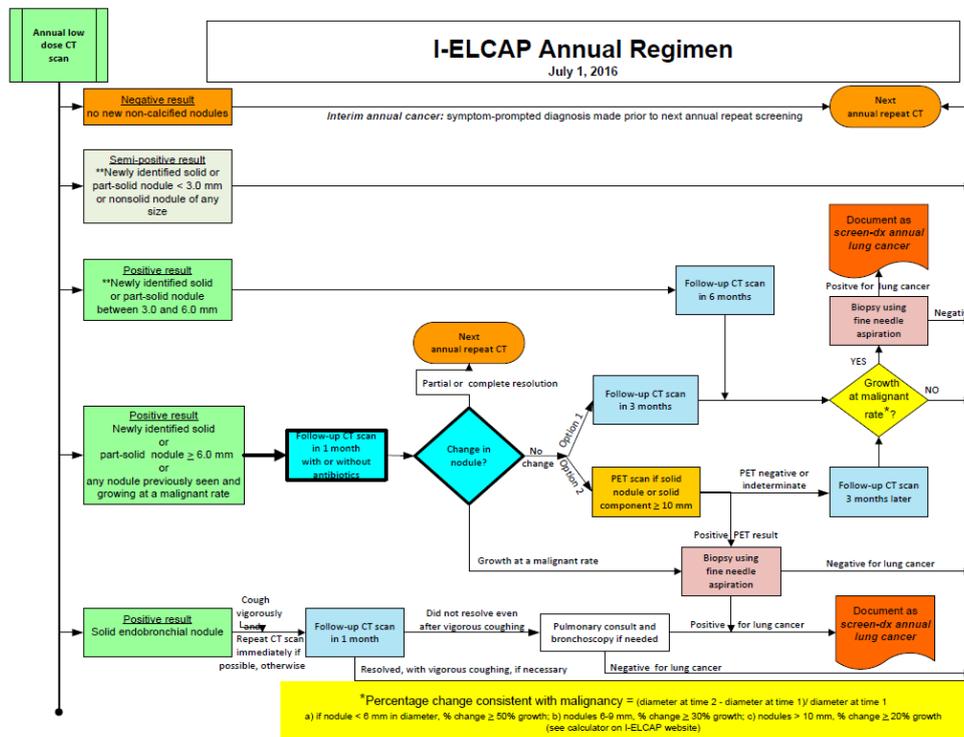
Anexo 4. Protocolo de Seguimiento Anual. I-ELCAP, 2014.



Anexo 5. Protocolo Basal. I-ELCAP, 2016.



Anexo 6. Protocolo de Seguimiento Anual. I-ELCAP, 2016.



Estamos interesados en conocer algunos aspectos sobre usted y su experiencia relativa a los cuidados recibidos durante su estancia en el hospital. Conteste usted mismo(a) a estas preguntas. Rodee con un círculo el número que mejor se corresponda. No hay ninguna respuesta 'correcta' ni 'incorrecta'. La información proporcionada por usted será estrictamente confidencial

Durante su estancia en el hospital, ¿cómo puntuaría a los <u>médicos</u> en cuanto a:		Mal	Regular	Bien	Muy bien	Exce-lente
1	El conocimiento de su enfermedad y la experiencia en la misma?	1	2	3	4	5
2	El tratamiento y el seguimiento médico que le ofrecieron?	1	2	3	4	5
3	La atención que prestaron a sus problemas físicos?	1	2	3	4	5
4	Su disposición a escuchar todas sus preocupaciones?	1	2	3	4	5
5	El interés que mostraron por usted personalmente?	1	2	3	4	5
6	El bienestar y el apoyo que le brindaron?	1	2	3	4	5
7	La información que le dieron sobre su enfermedad?	1	2	3	4	5
8	La información que le dieron sobre sus análisis y exploraciones médicas?	1	2	3	4	5
9	La información que le dieron sobre su tratamiento?	1	2	3	4	5
10	La frecuencia de sus visitas o consultas?	1	2	3	4	5
11	El tiempo que le dedicaron durante las visitas o consultas?	1	2	3	4	5

Durante su estancia en el hospital, ¿cómo puntuaría al <u>personal de enfermería</u> en cuanto a:		Mal	Regular	Bien	Muy bien	Exce-lente
12	La forma en que efectuaron las exploraciones físicas (medición de la temperatura, el pulso, etc.)?	1	2	3	4	5
13	La forma en que le atendieron (le dieron las medicinas, le pusieron las inyecciones, etc.)?	1	2	3	4	5
14	La atención que prestaron a su bienestar físico?	1	2	3	4	5
15	El interés que mostraron en usted personalmente?	1	2	3	4	5
16	El bienestar y el apoyo que le brindaron?	1	2	3	4	5

Pase a la página siguiente

Durante su estancia en el hospital, ¿cómo puntuaría al personal de enfermería en cuanto a:		Mal	Regular	Bien	Muy bien	Exce-lente
17	Sus cualidades humanas (educación, respeto, sensibilidad, amabilidad, paciencia, etc.)?	1	2	3	4	5
18	La información que le dieron sobre sus análisis y exploraciones médicas?	1	2	3	4	5
19	La información que le dieron sobre la atención Sanitaria proporcionada (le dieron las medicinas, le pusieron las inyecciones, etc.)?	1	2	3	4	5
20	La información que le dieron sobre su tratamiento?	1	2	3	4	5
21	La rapidez en acudir cuando usted llamaba al timbre?	1	2	3	4	5
22	El tiempo que le dedicaron a usted?	1	2	3	4	5

Durante su estancia en el hospital, ¿cómo puntuaría los servicios y la organización asistencial en cuanto a:		Mal	Regular	Bien	Muy bien	Exce-lente
23	El intercambio de información entre el personal asistencial/sanitario?	1	2	3	4	5
24	La amabilidad y la ayuda del personal técnico, de recepción, laboratorio?	1	2	3	4	5
25	La información que le proporcionaron durante su ingreso en el hospital?	1	2	3	4	5
26	La información que le proporcionaron durante su alta del hospital?	1	2	3	4	5
27	El tiempo de espera de los resultados de sus análisis y exploraciones médicas?	1	2	3	4	5
28	La rapidez al realizar las exploraciones médicas o el tratamiento?	1	2	3	4	5
29	La facilidad de acceso (aparcamiento, medios de transporte, etc.)?	1	2	3	4	5
30	La facilidad para encontrar los diferentes servicios?	1	2	3	4	5
31	El ambiente del centro (limpieza, espaciosidad, tranquilidad, etc.)?	1	2	3	4	5

En general

32	Cómo puntuaría la atención recibida durante su estancia en el hospital?	1	2	3	4	5
----	---	---	---	---	---	---

SATISCORE						
Satisfacción con la cirugía cardíaca						
<u>Cómo se siente con relación a?</u>						
	Muy insatisfecho	Insatisfecho	No sabe	Satisfecho	Muy satisfecho	No contesta
Su enfermedad	<input type="checkbox"/>					
El dolor	<input type="checkbox"/>					
La fatiga	<input type="checkbox"/>					
Levantarse por la mañana	<input type="checkbox"/>					
El ejercicio que se le ha indicado	<input type="checkbox"/>					
La medicación que toma	<input type="checkbox"/>					
La operación que se le hizo	<input type="checkbox"/>					
La ayuda médica recibida en el hospital	<input type="checkbox"/>					
La realización de las tareas cotidianas	<input type="checkbox"/>					
La relación con su familia	<input type="checkbox"/>					
La relación con amigos	<input type="checkbox"/>					
El cansancio	<input type="checkbox"/>					
Su vida sexual	<input type="checkbox"/>					
Las precauciones que toma en sus relaciones sexuales debido a la operación	<input type="checkbox"/>					
Su estado de salud	<input type="checkbox"/>					
Pensar en su futuro estado de salud	<input type="checkbox"/>					
La forma en que afronta su enfermedad	<input type="checkbox"/>					
Sus planes de futuro	<input type="checkbox"/>					
La vida que lleva	<input type="checkbox"/>					
<u>Si se encontrara como antes ¿volvería a operarse?</u>						
	Para nada	No	No lo sé	Si	Seguro	No contesta
	<input type="checkbox"/>					

CUESTIONARIO DE SALUD SF-12

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>				
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

2. **Esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora

3. Subir **varios** pisos por la escalera

1	2	3
Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante **las 4 últimas semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de su salud física**?

4. ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer?

5. ¿Tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

1	2
Sí	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante **las 4 últimas semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

6. ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer, **por algún problema emocional**?

7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, **por algún problema emocional**?

8. Durante **las 4 últimas semanas**, ¿hasta qué punto **el dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>				
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las **4 últimas semanas**. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las **4 últimas semanas** ¿cuánto tiempo...

	1	2	3	4	5	6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
9. ...se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>					
10. ...tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/>					
11. ...se sintió desanimado y triste?	<input type="checkbox"/>					

12. Durante las **4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1	2	3	4	5
Siempre	Casi	Algunas siempre	Sólo veces	Nunca alguna vez
<input type="checkbox"/>				

*Anexo 10. Surgical Outcomes in a Lung Cancer-Screening Program Using Low Dose Computed Tomography*¹⁹².

Mesa-Guzman M, et al. Surgical Outcomes in a Lung Cancer-Screening Program Using Low Dose Computed Tomography. Archivos de Bronconeumología, 2021, vol. 57(2):101–106. <http://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.026>