

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tamización de cáncer de pulmón

Lung cancer screening

Juan David Botero-Bahamón¹, Alejandra Cañas-Arboleda^{2,3}, Paulina Oliveros-Metrio⁴

¹ Unidad de Neumología, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia.

² Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.

³ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

⁴ Servicio de Urgencias, Clínica El Rosario, Medellín, Colombia.

Fecha de sometimiento: 28/03/2022

Fecha de aceptación: 14/07/2022

Disponible en internet: 30/03/2023

Abstract

A narrative review on lung cancer screening covering the evolution, benefits, adverse effects, and barriers to implementing lung cancer screening, how screening programs work, and different guideline recommendations looking beyond actual recommendations.

Keywords: Lung neoplasms, mass screening, tomography, risk factors

Resumen

Revisión narrativa sobre la tamización de cáncer de pulmón abarcando su evolución, sus beneficios, efectos adversos, las barreras a la implementación, cómo funcionan los programas de tamización y recomendaciones mirando al futuro de los programas de tamización.

Palabras clave: neoplasias pulmonares, tamizaje masivo, tomografía, factores de riesgo

Introducción

El cáncer de pulmón es, por mucho, el primer cáncer en mortalidad de acuerdo con los diferentes registros de vigilancia, superando al de mama, colon, páncreas y ovario (1,2). Esta perspectiva se mantendrá de acuerdo con las proyecciones para el 2040, a pesar de las campañas de cesación tabáquica, políticas públicas antitabaquismo y la tamización o cribado, y se prevé que tendrá solo una ligera disminución en mortalidad (3). Tras su diagnóstico, se evidencia una supervivencia global de solo 18% a 21% a 5 años, como reflejo del gran porcentaje diagnosticado en enfermedad avanzada y/o metastásica (1,4,5).

El principal factor de riesgo es el tabaquismo, aportando el 90% de los casos (6-8). La cesación tabáquica genera caída del riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón tras una abstinencia de al menos 10 a 15 años, sin lograr retornar completamente al riesgo basal (9); por tanto, es esencial usar estrategias contra el consumo tabáquico (10) orientadas a mitigar las secuelas del tabaquismo, de la mano de un plan estructurado de cesación tabáquica al momento de ingresar al programa de tamización, intervención relacionada con altas tasas de cesación (11-13).

Citación:

Botero-Bahamón JD, Cañas-Arboleda A, Oliveros-Metrio P. Tamización de cáncer de pulmón. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):126-39. <https://doi.org/10.35509/01239015.872>

Conflictos de interés:

No existen conflictos de interés por parte de los autores del presente estudio.

Correspondencia:

Juan David Botero-Bahamón

Unidad de Neumología, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: juanb89@gmail.com

Para el año 2017, en Colombia el cáncer de pulmón tuvo una prevalencia estimada de aproximadamente entre el 10% al 15% de acuerdo con la cuenta de alto costo, los reportes del Instituto Nacional de Cancerología y las referencias de GLOBOCAN (14).

Según el reporte del INS, en el atlas de mortalidad por cáncer en Colombia 2017, el cáncer de pulmón ocupó el segundo lugar en la mortalidad general por cáncer en ambos sexos, representando el 11,8% de las defunciones. Las 5 principales localizaciones de cáncer en hombres y en mujeres representan el 59,0% y el 52,5% del total de muertes por cáncer respectivamente, siendo el cáncer de pulmón la tercera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino y la cuarta en el femenino. La exposición al humo de tabaco, incluyendo el humo de segunda mano, es la causa más común del cáncer de pulmón, a pesar de observarse una reducción en la prevalencia del tabaquismo en Colombia entre el año 2000 al 2010. Igualmente, debe tenerse en cuenta el riesgo debido a la presencia de arsénico y radón en suelos, aguas y en las actividades mineras en Colombia (15).

La encuesta nacional de consumo de sustancias psicoactivas documenta una prevalencia de 38,5% de consumo de tabaco en la población nacional (16), siendo este un generador importante de gastos en salud, pues consume 4,5 billones de pesos al año por todas las enfermedades atribuibles a esta enfermedad (17).

Por todo lo anterior, teniendo en cuenta la alta morbimortalidad, el gran porcentaje de casos diagnosticados en estadios avanzados y su prevalencia en Colombia, el cáncer de pulmón es una patología idónea para ser tamizada en el país (18). En este capítulo se revisarán las estrategias de

tamización con tomografía computarizada de baja dosis (TCBD); enunciando la evidencia al respecto, revisaremos las recomendaciones dadas por las diferentes sociedades científicas, definiendo otros grupos de riesgo para consideración de cáncer de pulmón en no fumadores, el panorama a futuro y las barreras para su implementación.

Evolución de la tamización de cáncer de pulmón

Las estrategias de tamización de cáncer de pulmón inician desde la década de los sesenta, empleando radiografía de tórax y citología de esputo, algunas con seguimientos de hasta 20 años, sin lograr documentar beneficios fuertes y consistentes (19-25). Con el advenimiento de la tomografía computarizada (TC) y su evolución, la historia de la tamización del cáncer de pulmón cambió; con el avance de la tomografía multicorte se acortó la duración del estudio, brindando imágenes de mejor resolución, disminuyendo la radiación y permitiendo cuantificar el pulmón de forma multiplanar y con técnicas volumétricas (26). El Estudio Nacional de Tamización de Cáncer de Pulmón (*National Lung Screening Trial* - NLST) reportó en 2013 una disminución de la mortalidad por cáncer de pulmón (y la mortalidad general) si se realiza TCBD cada año a personas con edades entre 55-80 años, en fumadores de más de 219 000 cigarrillos en la vida (1 paquete/día por 30 años), que sean activos o hayan cesado en los últimos 15 años (27). Tras estos hallazgos, diferentes iniciativas han validado la tamización de cáncer de pulmón con el uso de TCBD, encontrando de forma consistente una reducción significativa en la mortalidad por cáncer (28-32) (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios pivotaes de tamización

Estudio	Año	País	Número	Edad	Criterios		Intervención Comparador	Seguimiento intervención	Reducción de mortalidad	
					Índice paquetes/año	Años cesación			Cáncer de pulmón %	Cualquier causa %
NLST (27)	2011	USA	53 454	55-74	≥30	<15	Rx de tórax anual	Basal, 1 y 2 años	20	6,7
DANTE (30)	2015	Italia	2250	60-74	≥20	<10	Evaluación clínica anual	Basal, 1,2,3 y 4 años	1	5
DLCST (31)	2015	Dinamarca	4104	50-70	≥20	<10	Ninguna	Basal	0	0
NELSON (32)	2018	Bélgica y Países Bajos	15 822	50-75	≥15	<10	Ninguna	Basal, al año, a los 3 años y a los 5,5 años	26 (hombres) y 61 (mujeres)	No determinado
LUSI (28)	2019	Alemania	4052	50-69	≥15	<10	Ninguna	Basal, 1,2,3 y 4 años	24	1
MILD (29)	2019	Italia	4099	49-75	≥20	<10	Ninguna	Anual y bianual por 6 años	39	20

Requisitos de un programa de tamización de cáncer de pulmón

Partiendo de la necesidad de evaluación y manejo multimodal de los pacientes elegibles para la tamización de cáncer de pulmón, se han propuesto 10 pilares para ofertar dichas estrategias: elegibilidad de pacientes, educación a los mismos, solicitud de los estudios, toma de las imágenes, evaluación de la imagen, comunicación de los resultados al paciente y al equipo, remisión a la red según los resultados, mejoría de la calidad, recobro al sistema y participación en investigación, con miras a continuar fomentando el conocimiento de los resultados y beneficios de esta estrategia en la población en la que se aplique (33). Considerando estos pilares, se hace necesario el desarrollo de este proceso en red, basándonos en el tratamiento multidisciplinario de tumores o creando unidades funcionales de cáncer de pulmón, las cuales se vuelven imprescindibles en el manejo tanto de los pacientes en quienes el cribado capta enfermedad temprana, como en aquellos con enfermedad tardía o cáncer de intervalo (34) y para quienes la evidencia sugiere un mejor tratamiento y una mejor adherencia a guías, por encima de un tratamiento individual (35). En Colombia, la resolución 1477 del 2016 regula la habilitación de Unidades Funcionales en Cáncer (36).

La implementación de estos programas ha sido validada en estudios de vida real, con hallazgos similares a los encontrados en los estudios pivotaes (37).

Efectos adversos de la tamización

El daño colateral que puede generar la tamización de cáncer de pulmón radica en el costo de su implementación, la radiación y la alta carga de falsos positivos que se pueden llegar a presentar, escenario al que se enfrentó el estudio de tamización en veteranos, un estudio con población mayor y con marcado consumo de tabaco, en el que 2106 personas fueron sometidas a cribado encontrando anomalías en 1257, de los cuales 1226 (97,5%) de los positivos al inicio de su implementación fueron falsos positivos (38). Así mismo, al analizar retrospectivamente los resultados del NLST en sus tres rondas de cribado anual se estimó un aumento de la proporción acumulada de falsos positivos, pasando de 12% a un 25% en las personas de alto riesgo (39). Los factores que se han asociado

a la aparición de altos falsos positivos son explicados en gran medida por inexperiencia en la interpretación (40), falta de estandarización y selección inadecuada de los pacientes (41).

Para los pacientes falsos positivos se describen algunos efectos adversos, por ejemplo, la carga psicológica (42), los riesgos de procedimientos invasivos y la sensación de incertidumbre (43). Con relación a la preocupación de padecer cáncer asociado a la radiación, se estima una baja probabilidad, ya que su ocurrencia es mínima con una incidencia de 0,2 a 0,8 casos por cada 1000 pacientes evaluados con 10 TCBD (44).

Sin embargo, los beneficios de la tamización de cáncer en análisis subsecuentes de programas bien estandarizados sobrepasan los riesgos de estos efectos adversos (44,45), contando con estrategias para la disminución de la frecuencia de falsos positivos, con métodos estandarizados de evaluación y reporte, como el *Lung CT Screening Reporting and Data System* (Lung-RADS) (46), entrenamiento y análisis de las imágenes por un experto y uso de criterios restrictivos para evaluación histológica (47).

Costo de la tamización de cáncer de pulmón.

Debido al costo que presenta la implementación de estos programas, ha sido necesaria la realización de estudios de costo-efectividad, llevándose a cabo análisis probabilísticos que sugieren que son costo-efectivos en pacientes de alto riesgo (48). Al comparar estrategias de tamización, las estrategias de NSLT y *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMMS) son costo-efectivas y comparativamente superiores a *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) (49); además, los análisis de otros países desarrollados son concordantes con estos resultados (50,51). Sin embargo, es necesario establecerlo para cada país, y con diferentes protocolos de seguimiento puesto que, como se evidencia en el Reino Unido, los cribados anuales o cada dos años podrían no ser costo-efectivos (52).

El beneficio de costo-efectividad puede ser maximizado aún más cuando se asocia a estrategias multimodales, teniendo como base la prevención del tabaquismo con intervenciones intensivas de cesación tabáquica (53).

Recomendaciones disponibles por sociedades para la tamización de cáncer de pulmón

A nivel mundial, se han desarrollado diferentes guías por sociedades para la tamización de cáncer de pulmón, en las que se crean protocolos para su cribado según las características clínicas de los pacientes por factores de riesgo, edad de inicio de tamización y el índice paquetes/año. En todas, el cribado se realiza con TCBD de forma anual y en algunas se menciona la periodicidad para realizar este estudio según los hallazgos imagenológicos encontrados, específicamente nódulo pulmonar y

sus características, clasificándolo según su tamaño y morfología; además, recomendando estudios adicionales como la tomografía computada por emisión de positrones (PET-CT), la toma de biopsia o de broncoscopia. En la [Tabla 2](#), mencionamos las guías presentes en Estados Unidos de América desarrolladas por la AATS (*American Association for Thoracic Surgery*), la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), la ACS (*American Cancer Society*), el *US Preventive Services Task Force*, la CHEST (por el *American College of Chest Physicians*), en China, Sudáfrica y Canadá para el cribado de cáncer de pulmón ([44,54-60](#)).

Tabla 2. Guías y recomendaciones disponibles para la tamización de cáncer de pulmón según las diferentes sociedades a nivel mundial

Guía actualmente disponible por sociedad	Características clínicas del paciente para llevar a tamización según cada guía			Estudio recomendado para tamización	Posibles resultados imagenológicos	Periodicidad según el resultado en la TCBD
	Factor de riesgo presente en el paciente	Índice paquetes/año calculado en el paciente*	Edad del paciente*			
<i>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</i> (54)	- Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese	≤30 paq/año	55 a 79 años	TCBD	- No presencia de nódulo - Nódulo sólido ≤4 mm - Nódulo de vidrio esmerilado ≤5 mm	Tamización anual
	Historia de carcinoma broncogénico primario con más de 4 años de vigilancia radiográfica sin recurrencia	No mencionado	No mencionado		- Nódulo sólido de 4-6 mm - Nódulo de vidrio esmerilado de 5-10 mm	En 6 meses
	- EPOC con VEF1 <70% - Exposición ambiental u ocupacional - Cáncer de pulmón previo - Historia familiar de cáncer de pulmón	≥20 paq/año	50 a 79 años		- Nódulo sólido de 6-8 mm - Nódulo de vidrio esmerilado >10 mm	En 3 meses
<i>China National Lung Cancer Screening. Guideline with low-dose computed tomography (2015 version)</i> (55)	- Tabaquismo activo - Extabaquismo <5 años desde el cese	≥20 paq/año	50 a 74 años	TCBD	- Nódulo sólido o parcialmente sólido <5 mm - Nódulo no sólido <8 mm	Tamización anual
	Personas residentes en zonas con alta incidencia de cáncer de pulmón causado por exposición ocupacional o ambiental	No mencionado	No mencionada		Si en el control hay nódulos nuevos ≤3 mm	En 6 meses
					- Nódulo sólido o parcialmente sólido 5-14 mm - Nódulo no sólido 8-14 mm - Si en el control hay nódulos nuevos >3 mm	En 3 meses
					Nódulo ≥15 mm	Posterior a manejo antiinflamatorio ordenado en consulta inmediata

Guía actualmente disponible por sociedad	Características clínicas del paciente para llevar a tamización según cada guía			Estudio recomendado para tamización	Posibles resultados imagenológicos	Periodicidad según el resultado en la TCBD
	Factor de riesgo presente en el paciente	Índice paquetes/año calculado en el paciente*	Edad del paciente*			
NCCN Guidelines Version 1.2022 Lung Cancer Screening (56)	<ul style="list-style-type: none"> - Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese 	≥30 paq/año	55 a 77 años	TCBD	<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo sólido o parcialmente sólido ≤6 mm - Nódulo sólido <8 mm o sin cambios en seguimiento - Nódulo sólido en estudio control <4 mm - Nódulo parcialmente sólido <6 mm - No sólido ≤20 mm 	Tamización anual hasta que dejen de ser candidatos a tratamiento con intención curativa
	<ul style="list-style-type: none"> - Exposición documentada, sostenida y sustancialmente elevada a Radón - Exposición ocupacional a carcinogénicos (sílice, cadmio, asbesto, arsénico, berilio, cromo, vapores de diesel, níquel, carbón, humo y hollín) - Historia personal de linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer relacionado con el tabaquismo - Historia familiar de cáncer de pulmón en primer grado de consanguinidad. - Historia de EPOC o fibrosis pulmonar - Tabaquismo de segunda mano 	≥20 paq/año	≥50 años		<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo sólido de 6-8 mm - Nódulo sólido de 8-15 mm en seguimiento - Nuevo nódulo en estudio control de 4-6 mm - Nódulo parcialmente sólido ≥6 mm con componente sólido ≤6 mm - Nódulo no sólido ≥20 mm 	En 6 meses
	<ul style="list-style-type: none"> - Exposición documentada, sostenida y sustancialmente elevada a Radón - Exposición ocupacional a carcinogénicos (sílice, cadmio, asbesto, arsénico, berilio, cromo, vapores de diesel, níquel, carbón, humo y hollín) - Historia personal de linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer relacionado con el tabaquismo - Historia familiar de cáncer de pulmón en primer grado de consanguinidad. - Historia de EPOC o fibrosis pulmonar - Tabaquismo de segunda mano - Potencialmente candidatos a tratamiento con intención curativa - Buena clase funcional - No comorbilidades serias 	No mencionado	>77 años		<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo sólido 8-15 mm - Nuevo nódulo sólido en estudio control de 6-8 mm o <8 mm con crecimiento >1,5 mm - Nódulo parcialmente sólido ≥6 mm con componente sólido de 6-8 mm 	En 3 meses
American Cancer Society Lung Cancer Screening Guidelines (57)	<ul style="list-style-type: none"> - Gozar de buena salud - Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese 	≥30 paq/año	55-74 años	TCBD	No mencionado	Tamización anual

Guía actualmente disponible por sociedad	Características clínicas del paciente para llevar a tamización según cada guía			Estudio recomendado para tamización	Posibles resultados imagenológicos	Periodicidad según el resultado en la TCBD
	Factor de riesgo presente en el paciente	Índice paquetes/año calculado en el paciente*	Edad del paciente*			
<i>Screening for Lung Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (44)</i>	- Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese	≥20 paq/año	50-80 años	TCBD		Tamización anual hasta que lleven más de 15 años sin fumar o desarrollen enfermedad que limite la expectativa de vida, la funcionalidad o cuando no tenga fines curativos
<i>Recommendations for lung cancer screening in Southern Africa (58)</i>	- Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese - No historia de cáncer de pulmón - Gozar de buena salud	≥30 paq/año	55-74 años	TCBD	Nódulo <6 mm	Tamización anual
					Nódulo sólido no calcificado o parcialmente sólido sin características malignas	En 6 meses
<i>Recommendations on screening for lung cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care (59)</i>	- Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese - No historia de cáncer de pulmón - Asintomáticos, no sospecha de cáncer de pulmón	≥30 paq/año	55-74 años	TCBD	No mencionado	Tamización anual durante 3 años consecutivos y luego suspender
<i>Screening for Lung Cancer CHEST Guideline and Expert Panel Report (60)</i>	- Asintomáticos - Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese	≥30 paq/año	55-77 años	TCBD	No mencionado. Sugiere se creen programas para definir positividad por tamaño de nódulos de 4-6 mm y algoritmos para manejo de nódulos sólidos o subsólidos	Tamización anual
	- Asintomáticos - Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese	≥20 paq/año	50-80 años			
	Riesgo alto de cáncer de pulmón según calculadoras LYFS-CT, LCDRAT	No mencionado	No mencionada			

TCBD: tomografía computarizada de baja dosis, paq: paquete(s), mm: milímetros, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, LYFS-CT: *Life Years Gained From Screening - Computerized Tomography*, LCDRAT: *Lung Cancer Death Risk Assessment Tool*.

*El criterio puede variar, estar presente o no según el factor de riesgo previamente mencionado.

**Independiente de las características clínicas del paciente.

Tamización en Colombia

La guía nacional de práctica clínica para cáncer de pulmón enuncia que pacientes mayores de 50 años, fumadores activos o con cesación hace menos de 15 años y que tengan un índice paquetes/año mayor de 30, serían los pacientes candidatos a tamización para la detección temprana; sugiriendo ofrecer un cribado, explicando los riesgos y beneficios y realizando un seguimiento anual (evidencia débil a favor según lo descrito) (61). En esta guía, la evidencia requiere ser actualizada y específica para esclarecer cuáles serían los recursos y estrategias que emplearían para dar disponibilidad de este plan a todo el país, teniendo en cuenta la inversión en infraestructura, en software, en programas completos de cesación tabáquica,

el seguimiento, manejo e implementación de telemedicina; además, se deberá sugerir o fomentar la instauración de algunos pivotaes para posteriormente analizar los costos de las intervenciones, como se intenta hacerlo en la guía de cáncer de colon (62).

Es necesario garantizar que el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano reciba de manera equitativa las intervenciones necesarias, teniendo en cuenta que la inversión al régimen subsidiado por cáncer de pulmón es 11 veces menor a la del régimen contributivo y que casi la mitad de las intervenciones en cáncer de pulmón están fuera del plan básico de atención en salud (63).

Reporte del estudio de tamización

Con el advenimiento de la tamización de cáncer de pulmón se demostró, por el NLST, que la tomografía de baja dosis redujo en al menos 20% la mortalidad por esta causa en pacientes de alto riesgo (64), como bien se ha mencionado previamente. El Colegio Americano de Radiología, con el ánimo de estandarizar el reporte, facilitar la recolección de datos, el seguimiento y unificar las conductas, creó el Lung-RADS, logrando que en los diferentes centros donde se lleve a cabo el cribado “se hable un mismo idioma” para facilitar el seguimiento y el entendimiento de los hallazgos en el tiempo, disminuyendo la tasa de falsos positivos (65).

Los nódulos hallados en la TCBD se describen según su morfología, tamaño, localización y presencia de características benignas o sugestivas de malignidad; además, se busca comparar cambios según el estudio de base o estudios previos. Las categorías del Lung-RADS tradicionalmente se dividen en 4 y recientemente

se ha realizado una actualización pasando a la versión Lung-RADS 1.1, y posteriormente a la versión Lung-RADS 2022 en la que, además de algunos cambios en la clasificación, se adiciona una evaluación volumétrica que en un análisis retrospectivo disminuye aún más la tasa de falsos positivos y plantea consideraciones prácticas frente a algunos hallazgos (65-68) (Tabla 3).

Por otro lado, en Europa, en el año 2011, el estudio NELSON (*Dutch-Belgian randomized lung cancer screening study*) demostró el gran valor predictivo negativo de las características en 3D de los nódulos pulmonares por TCBD para el cáncer de pulmón, basándose en el volumen de los nódulos y el crecimiento de estos (cambio en al menos el 25% del volumen en el tiempo), creando dos escalas: NODCAT y GROWCAT (69). Sin embargo, no se han encontrado aplicaciones posteriores para estas dos clasificaciones, lo que podría limitar su uso y estandarización en los diferentes centros a nivel mundial.

Tabla 3. Puntaje Lung-RADS 2022 (60)

Lung-RADS	Categoría	Hallazgo	Conducta
0	Incompleto	<ul style="list-style-type: none"> - En búsqueda de tomografías previas para su comparación (categoría temporal). - Parte de los pulmones no puede ser evaluada. - Hallazgos sugieren proceso inflamatorio o infeccioso 	<ul style="list-style-type: none"> - Comparación con estudios previos - TC adicional - TCBD en 1 a 3 meses.
1	Negativo	<ul style="list-style-type: none"> - No presencia de nódulos o - Nódulos con hallazgos benignos: calcificaciones completas, centrales, en crispeta, con anillo concéntrico o con contenido graso. 	TCBD anual
2	Benigno	<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo yuxtapleural <10 mm (524 mm³) nuevo o de base y sólido, de bordes suaves y oval, lentiforme o de forma triangular. - Nódulo sólido <6 mm (<113 mm³) de base o nuevo nódulo en seguimiento <4 mm (<34 mm³). - Nódulo parcialmente sólido <6 mm (<113 mm³) de base. - Nódulo no sólido <30 mm (<14 137 mm³) de base, nuevo o en crecimiento o ≥30 mm (≥14 137 mm³) sin cambios respecto a estudio previo o crecimiento lento. - Nódulo en vía aérea, subsegmentario de base, nuevo o estable. - Nódulo de categoría 3 estable o con disminución en tamaño al sexto mes de seguimiento con TC o categoría 4B que se haya probado sea de etiología benigna seguido de un estudio diagnóstico apropiado. 	TCBD anual
3	Probablemente benigno	<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo sólido de ≥6 hasta 8 mm (≥113 hasta 268 mm³) de base o nuevo nódulo en el seguimiento de 4 a <6 mm (34-113 mm³). - Nódulo parcialmente sólido ≥6 mm (≥113 mm³) con componente sólido <6 mm (<113 mm³) de base o nuevo nódulo parcialmente sólido en el seguimiento <6 mm (<113 mm³). - Nódulo no sólido ≥30 mm (≥ 14 137 mm³) de base o nuevo - Quiste pulmonar atípico (componente quístico en crecimiento) de un quiste de paredes gruesas. - Lesión de categoría 4A estable o con disminución en tamaño al tercer mes de seguimiento con TC (excluyendo nódulos de vía aérea). 	TCBD en 6 meses
4A	Sospechoso	<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo sólido de ≥8 hasta 15mm (≥268 hasta 1767 mm³) de base o con crecimiento <8 mm (< 268 mm³) o nuevo nódulo sólido de 6 hasta <8 mm (113 hasta <268 mm³). - Nódulo parcialmente sólido ≥6 mm (≥113 mm³) con componente sólido de ≥6 hasta <8mm (≥113 hasta <268 mm³) de base o nuevo o con crecimiento en componente sólido <4 mm (< 34 mm³). - Nódulo en vía aérea, segmental o más proximal de base - Quiste pulmonar atípico de pared gruesa o quiste multilocular de base o de pared gruesa o delgada que se vuelve multilocular. 	<ul style="list-style-type: none"> - TCBD en 3 meses - PET-CT si es un nódulo sólido de ≥8 mm (≥268 mm³) o el componente sólido es de ≥8 mm (≥268 mm³)

Lung-RADS	Categoría	Hallazgo	Conducta
4B	Muy sospechoso	<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo sólido ≥ 15 mm (≥ 1767 mm³) de base o nuevo nódulo sólido o con crecimiento ≥ 8 mm (≥ 268 mm³). - Nódulo de vía aérea segmental o más proximal estable o en crecimiento. - Nódulo parcialmente sólido con componente sólido ≥ 8 mm (≥ 268 mm³) de base o nuevo nódulo o con crecimiento ≥ 4 mm en componente sólido (≥ 34 mm³). - Quiste pulmonar atípico de pared gruesa con crecimiento en nodularidad o en grosor de la pared o quiste multilocular en crecimiento o quiste multilocular con aumento en loculación o aumento o nueva opacidad (nodular, vidrio esmerilado o consolidación). 	<ul style="list-style-type: none"> - TC con o sin contraste - PET-CT si es un nódulo sólido de ≥ 8 mm (≥ 268 mm³) o el componente sólido es de ≥ 8 mm (≥ 268 mm³) - Biopsia - Y/o remitir para evaluación clínica. - Manejo depende de la evaluación clínica, preferencia del paciente y la probabilidad de malignidad.
4X		<ul style="list-style-type: none"> - Nódulo sólido o parcialmente sólido de crecimiento lento que demuestra crecimiento en múltiples exámenes de detección. - Nódulos categoría 3 o 4 con hallazgos adicionales que aumenten la sospecha de malignidad. 	
S	Significativo o potencialmente significativo	<ul style="list-style-type: none"> - Hallazgo con significancia clínica e imagenológica que no se relacionan con cáncer de pulmón. 	Estudio pertinente al hallazgo específico

C: tomografía computada; PET CT: tomografía con emisión de positrones; TCBD: tomografía computada de baja dosis; mm: milímetro; mm³: milímetro cúbico.

Tamización con otros factores de riesgo

En los últimos años, se ha reportado el sexo femenino como un factor de riesgo de peso en la consideración de la tamización de cáncer de pulmón, teniendo en cuenta que se ha visto mayor probabilidad de su desarrollo en esta población, incluso en edades tempranas y no explicadas por el cigarrillo en Estados Unidos (70). Otro factor de riesgo a futuro es el vapeo, para el cual aún es temprano hablar de relación directa por estudios epidemiológicos. Sin embargo, estudios de plausibilidad biológica documentan que este promueve inflamación y exposición a solutos altamente lesivos y oncogénicos para el pulmón (71), con cambios genéticos y epigenéticos en el pulmón tras su exposición (72,73).

Nuevas herramientas para el análisis

Como se mencionó previamente en el apartado de reporte de imágenes, la evaluación volumétrica permite un mejor reporte de los hallazgos con mejor caracterización del riesgo de malignidad, la velocidad de crecimiento, su estabilidad y el tamaño absoluto del nódulo (74), todo esto mediante análisis por programas que cada vez se pulen más y nutren de más información (75), dando pie a un futuro de evaluación semiautomatizada (76,77).

Este proceso de automatización o de asistencia al clínico no es nuevo. Se han implementado softwares para ajustes y análisis de imágenes (78), marcando

el inicio de un nuevo hito en la evaluación de los nódulos pulmonares con el advenimiento de diferentes programas informáticos (79,80) y el desarrollo de la radiómica, y la inteligencia artificial (81,82), permitiendo mejor caracterización de las lesiones sobre la lectura clínica aislada (83) y mejor discriminación del riesgo al evaluar sus resultados y los comportamientos, especialmente cuando se asocia a algoritmos de autoaprendizaje (aprendizaje profundo, por Machine Learning o Deep Learning en inglés) (75,84-86).

El análisis de riesgo de las lesiones por estos métodos ha progresado a tal punto que algunos estudios sugieren la capacidad de predecir estadio, respuesta a tratamiento, supervivencia, mutaciones driver, histología y metástasis (87-90). Algunas de estas estrategias hoy se están implementando en la rutina clínica diaria y han sido modelos de una adecuada implementación con mejoría en la calidad de los reportes de radiología (91).

Barreras para la implementación

Se han encontrado diferentes barreras para la implementación del cribado de cáncer de pulmón en las que el costo solo es una de tantas. Para empezar, es necesario tener en cuenta que menos del 5% de los pacientes considerados de alto riesgo en Estados Unidos son remitidos (92) y en sitios con programas más proactivos, como en el Reino Unido, la adherencia es cercana al 50% (93-95).

Estas barreras se encuentran en diferentes niveles de los sistemas de salud, incluyendo al paciente, el entorno, el aseguramiento, los sistemas y el médico, y son: la falta de alertas de la historia clínica, la percepción del personal de salud de que existe una alta tasa de falsos positivos, la falta de tiempo en la atención médica, el escepticismo, el desconocimiento y la dificultad con el aseguramiento (96,97). La población más vulnerable tiende a ser poco adherente a los programas de tamización en cáncer de pulmón (98-100), explicada por barreras prácticas y emocionales (101).

Todos estos retos deben ser trabajados bajo un modelo general, que incluya, además, educación a pacientes y al personal médico sobre los cambios de paradigmas respecto al cáncer de pulmón y su tamización (102).

Futuro de la tamización de cáncer de pulmón

La mayor incidencia en mujeres (70), la relación con la calidad del aire (103), los reportes de tamización en expuestos a asbesto con resultados positivos (104,105), la alta tasa de cáncer de pulmón en población general no fumadora en algunos países asiáticos, como China, Japón y Corea del sur (106-108), reportes de costo-efectividad en población japonesa (109) con ratificación por el estudio TALENT en Taiwán (presentados durante el Congreso Mundial de Cáncer de Pulmón del 2020 de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón), que evidencian resultados bastante prometedores con respecto al diagnóstico en pacientes con otros factores de riesgo (ver [Tabla 4](#)) (110), han dado cabida a la posibilidad de tamización en población no fumadora o con otros factores de riesgo (111,112).

El beneficio de la tamización podría extenderse aún más en aquellos que han sobrevivido a cualquier tumor primario previo, dada la alta documentación a favor de este, siendo un punto de partida para otro criterio de tamización con valores intermedios y para el seguimiento de sobrevivientes a cáncer de pulmón (113).

Tabla 4. Factores de riesgo adicionales estudio TALENT (110)

55 a 75 años	
No fumadores o <10 paquetes/año y suspensión >15 años	
Al menos uno de los siguientes	Historia familiar hasta 3er grado
	Exposición ambiental a tabaco
	Enfermedad pulmonar crónica (TB, EPOC)
	Índice de biomasa >110
	Cocina sin ventilación
Radiografía normal	
Índice de Biomasa	2/7 x días de la semana que se ha cocinado con biomasa x años que haya cocinado con estos métodos

TB: Tuberculosis. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Propuesta de los autores

Teniendo en cuenta que Colombia es un país diverso, en cuya población coexiste la presencia de otros factores de riesgo para cáncer de pulmón como la tuberculosis, la exposición a combustión de biomasa, la exposición ocupacional asociada a la actividad minera, y la presencia de arsénico y radón en aguas y suelos, y basados en que la proporción de cáncer de pulmón en no fumadores de Latinoamérica es bastante similar a la registrada en población asiática (114), se debería considerar la tamización para cáncer de pulmón con TCBD en los pacientes que tengan un índice de más de 30 paquetes/año, se encuentren entre los 50 y 75 años de edad y que sufran tabaquismo activo o lleven menos de 15 años de cesación tabáquica, como lo sugiere la guía colombiana vigente en el momento (61), añadiendo a la población con factores de riesgo adicionales ([Tabla 4](#)). La frecuencia de cribado no debería estar lejana a la recomendada por las diferentes sociedades a nivel mundial (anual), pero probablemente se deberán tener en cuenta las dificultades de acceso al sistema de salud y prever el tiempo que podría llevar la toma de la imagen en los pacientes; además, es fundamental contar con protocolos nacionales establecidos que se encuentren plasmados en la guía colombiana del Ministerio de Salud, para que todo el personal de salud se encuentre familiarizado con esta tamización.

Es importante, además de las campañas ya realizadas para el cese tabáquico, continuar mostrando a la población en general la alta incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en el país y fomentar, desde la atención primaria en salud, las recomendaciones y los criterios clínicos de los pacientes para ser llevados a tamización.

En cuanto a la tomografía de baja dosis, sugerimos que las imágenes sean analizadas en los centros que tengan mayor experticia, con un buen entrenamiento en las versiones más recientes de Lung-RADS, de manera que se logre evitar la mayor cantidad de falsos positivos posibles y de esta forma, lograr que el cribado sea costo-efectivo.

Mensajes para la casa

- La tamización de cáncer de pulmón es una realidad y sus beneficios están bien documentados. La edad de inicio es aproximadamente a los 50 años y su cierre por análisis costo-económicos y proyecciones de vida, cercano a los 75 años.
- Colombia está en deuda de generar e instaurar una guía nacional para el cribado de cáncer de pulmón, siendo insuficientes las medidas individuales, requiriéndose unos lineamientos públicos donde se cuente con todas las vías de acceso para el programa, clínicas de cesación de tabaco, estandarización de imágenes y sus reportes, y de acuerdo con los hallazgos, un adecuado seguimiento y educación al paciente y su familia.
- La prevención y diagnóstico precoz del cáncer de pulmón inician con medidas contra el tabaquismo, el vapeo, la prevención de exposiciones nocivas, diagnóstico y tratamiento precoz de otras patologías sistémicas y pulmonares.
- Toda consulta es una oportunidad para ganarle pacientes al cigarrillo, el vapeo y generar conciencia de la salud respiratoria.
- Es necesario fortalecer la educación de los grupos médicos interdisciplinarios con el abordaje del nódulo pulmonar, el cáncer de pulmón y estrategias como Lung-RADS para brindar un adecuado manejo a los pacientes.
- El cáncer de pulmón en todos sus estadios tiene estrategia de manejo, es muy importante tener presentes los cambios en la supervivencia con el diagnóstico temprano y la tamización, además del avance que han representado las terapias dirigidas en sus desenlaces clínicos y sobrevida.
- Se requieren estudios y seguimientos para ajustar las indicaciones de tamización de cáncer de pulmón a otros grupos de riesgo, por ejemplo, expuestos a factores de riesgo diferentes a tabaco, historia familiar de cáncer, etc.
- En un futuro, los programas informáticos de análisis de imágenes brindarán evaluación clínica más acertada y de riesgo, de los nódulos encontrados.

Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e214708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4708>
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123(1_Suppl):215-495. https://doi.org/10.1378/chest.123.1_suppl.215
7. Herald C. Cancer by the Carton. *Reader's Digest.* 1952 october. p. 7-8. Available from: <https://csts.ua.edu/files/2019/01/1952-12-Readers-Digest-Cancer-by-the-Carton.pdf>
8. US Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service Publication No. 1103; 1964. 386 p. Available from: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/GPO-SMOKINGANDHEALTH/pdf/GPO-SMOKINGANDHEALTH.pdf>
9. Tindle HA, Stevenson Duncan M, Greevy RA, Vasan RS, Kundu S, Massion PP, *et al.* Lifetime smoking history and risk of lung cancer: Results from the Framingham Heart Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(11):djy041. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy041>
10. Warner KE, Mendez D. Tobacco control policy in developed countries: Yesterday, today, and tomorrow. *Nicotine Tob Res.* 2010;12(9):876-87. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntq125>

11. van der Aalst CM, van Klaveren RJ, van den Bergh KAM, Willemsen MC, de Koning HJ. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1466-73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00035410>
12. van der Aalst CM, van den Bergh KAM, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax*. 2010;65(7):600-5. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133751>
13. Brain K, Carter B, Lifford KJ, Burke O, Devaraj A, Baldwin DR, et al. Impact of low-dose CT screening on smoking cessation among high-risk participants in the UK Lung Cancer Screening Trial. *Thorax*. 2017;72(10):912-8. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209690>
14. Buitrago G, Amaya-Nieto J, Torres GF. Prevalence of lung cancer in Colombia and a new diagnostic algorithm using health administrative databases: A real-world evidence study. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_Suppl):e18764-e18764. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18764
15. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 4a ed. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología, 2017. v.1. p. 124. Disponible en: https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/Documentos%20Programa%20EEDDCARIO/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf
16. DANE. Encuesta Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas (ENCSPA). Periodo de referencia 2019. Boletín técnico. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/encspa/bt-encspa-2019.pdf>
17. Peña-Torres E, Osorio D, Gamboa Ó, Caporale J, Augustovski F, Alcaraz A, et al. Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Colombia y potenciales beneficios sanitarios y económicos del aumento del precio del cigarrillo mediante impuestos. *Rev Colomb Cancerol*. 2019;23(4):135-43. <https://doi.org/10.35509/01239015.31>
18. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;64(5):1263-72. <https://doi.org/10.1093/jnci/64.5.1263>
19. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer: The Mayo Lung Project revisited. *Cancer*. 1993;72(5):1573-80. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930901\)72:5<1573::AID-CNCR2820720514>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930901)72:5<1573::AID-CNCR2820720514>3.0.CO;2-9)
20. Brett GZ. Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *Br Med J*. 1969;4(5678):260-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5678.260>
21. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax*. 1968;23(4):414-20. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.23.4.414>
22. Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program: Results of the initial screen (prevalence). *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(5):545-49. <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.130.4.545>
23. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(16):1308-16. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.16.1308>
24. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(11):748-56. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj207>
25. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306(17):1865-73. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1591>
26. Fintelmann FJ, Bernheim A, McCloud TC. Brief history of lung cancer screening including the National Lung Screening Trial. *Semin Roentgenol*. 2017;52(3):125-8. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2017.06.006>
27. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
28. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: Results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J Thorac Oncol*. 2015;10(6):890-6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000530>
29. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MLD trial: New confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1162-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz117>
30. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-term follow-up results of the DANTE Trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1166-75. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>
31. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(5):542-51. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>
32. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
33. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, Lennes IT, Kalra MK, Gilman MD, et al. The 10 pillars of lung cancer screening: Rationale and logistics of a lung cancer screening program. *RadioGraphics*. 2015;35(7):1893-908. <https://doi.org/10.1148/rg.2015150079>
34. Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, Rampinelli C, Pardolesi A, Bertolotti R, et al. Diagnostic performance of low-dose computed tomography screening for lung cancer over five years. *J Thorac Oncol*. 2014;9(7):935-9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000200>
35. Heinke MY, Vinod SK. A review on the impact of lung cancer multidisciplinary care on patient outcomes. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(4):1639-53. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.03>
36. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1477 de 2016 (22 abril), “por la cual se define el procedimiento, los estándares y los criterios para la habilitación de las Unidades Funcionales para la Atención Integral de Cáncer del Adulto “UFCA” y de las Unidades de Atención de Cáncer Infantil “UACAI” y se dictan otras disposiciones”. Bogotá, D.C.;2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Normatividad/Nuevo/Resoluci%C3%B3n%201477%20de%202016.pdf>
37. Jacobs CD, Jafari ME. Early results of lung cancer screening and radiation dose assessment by low-dose CT at a community hospital. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(5):e327-e331. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.011>
38. Kinsinger LS, Anderson C, Kim J, Larson M, Chan SH, King HA, et al. Implementation of lung cancer screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Intern Med*. 2017;177(3):399-406. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9022>
39. Pinsky PF, Bellinger CR, Miller DP. False-positive screens and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial: Implications for shared decision-making. *J Med Screen*. 2018;25(2):110-2. <https://doi.org/10.1177/0969141317727771>

40. Hammer MM, Byrne SC, Kong CY. Factors Influencing the False Positive Rate in CT Lung Cancer Screening. *Acad Radiol*. 2020;29(Suppl. 2):S18-S22. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.07.040>
41. Huo J, Shen C, Volk RJ, Tina YC. Use of CT and chest radiography for lung cancer screening before and after publication of screening guidelines: Intended and unintended uptake. *JAMA Intern Med*. 2017;177(3):439-41. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9016>
42. Rasmussen JF, Siersma V, Malmqvist J, Brodersen J. Psychosocial consequences of false positives in the Danish Lung Cancer CT Screening Trial: a nested matched cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(6):e034682. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034682>
43. Crosswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening. 2010;152(13):505-12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00007>
44. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Palmieri R, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(10):971-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0377>
45. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung cancer screening with low-dose CT: A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35(10):3015-25. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05951-7>
46. Kaminetzky M, Milch HS, Shmukler A, Kessler A, Peng R, Mardakhaev E, et al. Effectiveness of lung-RADS in reducing false-positive results in a diverse, underserved, urban lung cancer screening cohort. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(4):419-26. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.07.011>
47. Karush J, Arndt A, Shah P, Geissen N, Dowling L, Levitan A, et al. Improved false-positive rates and the overestimation of unintended harm from lung cancer screening. *Lung*. 2019;197(3):327-32. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00217-4>
48. Du Y, Sidorenkov G, Heuvelmans MA, Groen HJM, Vermeulen KM, Greuter MJW, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography in heavy smokers: A microsimulation modelling study. *Eur J Cancer*. 2020;135:121-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.004>
49. Criss SD, Cao B, Bastani M, Haaf Kt, Chen Y, Sheehan DF, et al. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening in the United States: A comparative modeling study. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):796-804. <https://doi.org/10.7326/M19-0322>
50. Gómez-Carballo N, Fernández-Soberón S, Rejas-Gutiérrez J. Cost-effectiveness analysis of a lung cancer screening programme in Spain. *Eur J Cancer Prev*. 2021; 31:235-244. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000700>
51. McLeod M, Sandiford P, Kvizhinadze G, Bartholomew K, Crengle S. Impact of low-dose CT screening for lung cancer on ethnic health inequities in New Zealand: A cost-effectiveness analysis. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037145. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037145>
52. Griffin E, Hyde C, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, Robinson S, et al. Lung cancer screening by low-dose computed tomography: a cost-effectiveness analysis of alternative programmes in the UK using a newly developed natural history-based economic model. *Diagn Progn Res*. 2020;4(1):20. <https://doi.org/10.1186/s41512-020-00087-y>
53. Diaz M, Garcia M, Vidal C, Santiago A, Gnutti G, Gómez D, et al. Health and economic impact at a population level of both primary and secondary preventive lung cancer interventions: A model-based cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer*. 2021;159:153-61. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.06.027>
54. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery Guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(1):33-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.05.060>
55. Zhou Q, Fan Y, Bu H, Wang Y, Wu N, Huang Y, et al. China National Lung Cancer Screening Guideline with low-dose computed tomography (2015 version). *Thorac Cancer*. 2015;6(6):812-8. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12287>
56. National Comprehensive Cancer Network. NCCN lung cancer screening guideline 2022. 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf
57. Wender R, Fontham ETH, Barrera E, Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(2):107-17. <https://doi.org/10.3322/caac.21172>
58. Koegelenberg CFN, Dorfman S, Schewitz I, Richards GA, Maasdorp S, Smith C, et al. Recommendations for lung cancer screening in Southern Africa. *J Thorac Dis*. 2019;11(9):3696-703. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.66>
59. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. *Can Med Assoc J*. 2016;188(6):425-32. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151421>
60. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Katki HA, et al. Screening for lung cancer. *Chest*. 2021;160(5):e427-94. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.063>
61. Ministerio de Salud y Protección Social. Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud - COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/gatiso-cancer-pulmon.pdf>
62. Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud - COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2013. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-completa-ca-colon.pdf>
63. Torres GF, Amaya JA, Buitrago G. Attributable costs of lung cancer for the Colombian Health System: A cost-of-illness study. *Value Health Reg Issues*. 2022;30:120-6. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2022.02.004>
64. The National Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1980-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209120>
65. Carter BW, Lichtenberger JP, Shroff GS, Wu CC. Lung Computed Tomography Screening Reporting and Data System Version 1.0. *Semin Roentgenol*. 2017;52(3):137-42. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2017.06.009>
66. Kastner J, Hossain R, Jeudy J, Dako F, Mehta V, Dalal S, et al. Lung-RADS Version 1.0 versus Lung-RADS Version 1.1: Comparison of categories using nodules from the National Lung Screening Trial. *Radiology*. 2021;300(1):199-206. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203704>
67. Dyer SC, Bartholmai BJ, Koo CW. Implications of the updated Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS version 1.1) for lung cancer screening. *J Thorac Dis*. 2020;12(11):6966-77. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-cptn-02>

68. American College of Radiology Committee on Lung-RADS®. Lung-RADS assessment categories 2022. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/Lung-RADS-2022.pdf>
69. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011;11(1A): S79-84. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2011.9020>
70. Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, *et al*. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1999-2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715907>
71. Bracken-Clarke D, Kapoor D, Baird AM, Buchanan PJ, Gately K, Cuffe S, *et al*. Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations. *Lung Cancer*. 2021;153:11-20. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.12.030>
72. Niederbacher N, Bermudez LG, González DM, Bernal C, García F, León D, *et al*. Electronic cigarettes: Genetic and epigenetic impact (Review). *Int J Epigenetics*. 2021;1(2):1-10. <https://doi.org/10.3892/ije.2021.2>
73. Xie Z, Rahman I, Goniewicz ML, Li D. Perspectives on epigenetics alterations associated with smoking and vaping. *Function*. 2021;2(3): zqab022. <https://doi.org/10.1093/function/zqab022>
74. Devaraj A, van Ginneken B, Nair A, Baldwin D. Use of volumetry for lung nodule management: Theory and practice. *Radiology*. 2017;284:630-44. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017151022>
75. Liang F, Li C, Fu X. Evaluation of the effectiveness of artificial intelligence chest CT lung nodule detection based on deep learning. *J Healthc Eng*. 2021;2021:1-10. <https://doi.org/10.1155/2021/9971325>
76. Han D, Heuvelmans MA, Oudkerk M. Volume versus diameter assessment of small pulmonary nodules in CT lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6(1):52-61. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.01.05>
77. Nasrullah N, Sang J, Alam MS, Mateen M, Cai B, Hu H. Automated lung nodule detection and classification using deep learning combined with multiple strategies. *Sensors*. 2019;19(17):3722. <https://doi.org/10.3390/s19173722>
78. Freedman MT, Lo SCB, Seibel JC, Bromley CM. Lung nodules: improved detection with software that suppresses the rib and clavicle on chest radiographs. *Radiology*. 2011;260(1):265-73. <https://doi.org/10.1148/radiol.11100153/-/DC1>
79. de Hoop B, Gietema H, van Ginneken B, Zanen P, Groenewegen G, Prokop M. A comparison of six software packages for evaluation of solid lung nodules using semi-automated volumetry: What is the minimum increase in size to detect growth in repeated CT examinations. *Eur Radiol*. 2009;19(4):800-8. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1229-x>
80. Zhao YR, Ooijen PM van, Dorrius MD, Heuvelmans M, Bock GH de, Vliegenthart R, *et al*. Comparison of three software systems for semi-automatic volumetry of pulmonary nodules on baseline and follow-up CT examinations. *Acta Radiol*. 2014;55(6):691-8. <https://doi.org/10.1177/0284185113508177>
81. Ather S, Kadir T, Gleeson F. Artificial intelligence and radiomics in pulmonary nodule management: current status and future applications. *Clin Radiol*. 2020;75(1):13-19. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.04.017>
82. Chassagnon G, Vakalopoulou M, Paragios N, Revel MP. Artificial intelligence applications for thoracic imaging. *Eur J Radiol*. 2020;123:108774. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108774>
83. White CS, Pugatch R, Koonce T, Rust SW, Dharaiya E. Lung Nodule CAD Software as a second reader. *Acad Radiol*. 2008;15(3):326-33. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2007.09.027>
84. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, *et al*. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019;25(6):954-61. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x>
85. Ciompi F, Chung K, van Riel SJ, Setio AAA, Gerke PK, Jacobs C, *et al*. Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning. *Sci Rep*. 2017;7(1):46479. <https://doi.org/10.1038/srep46479>
86. Park S, Lee SM, Lee KH, Jung KH, Bae W, Choe J, *et al*. Deep learning-based detection system for multiclass lesions on chest radiographs: comparison with observer readings. *Eur Radiol*. 2020;30(3):1359-68. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06532-x>
87. Avanzo M, Stancanella J, Pirrone G, Sartor G. Radiomics and deep learning in lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2020;196(10):879-87. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01625-9>
88. Wang S, Shi J, Ye Z, Dong D, Yu D, Zhou M, *et al*. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1800986. <https://doi.org/10.1183/13993003.00986-2018>
89. Hosny A, Parmar C, Coroller TP, Grossmann P, Zeleznik R, Kumar A, *et al*. Deep learning for lung cancer prognostication: A retrospective multi-cohort radiomics study. *Butte AJ, editor. PLOS Med*. 2018;15(11):e1002711. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002711>
90. Xu Y, Hosny A, Zeleznik R, Parmar C, Coroller T, Franco I, *et al*. Deep learning predicts lung cancer treatment response from serial medical imaging. *Clin Cancer Res*. 2019;25(11):3266-75. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2495>
91. Jones CM, Danaher L, Milne MR, Tang C, Seah J, Oakden-Rayner L, *et al*. Assessment of the effect of a comprehensive chest radiograph deep learning model on radiologist reports and patient outcomes: a real-world observational study. *BMJ Open*. 2021;11(12):e052902. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-02902>
92. Pham D, Bhandari S, Pinkston C, Oechslin M, Kloecker G. Lung Cancer Screening Registry reveals low-dose CT screening remains heavily underutilized. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(3):e206-11. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.09.002>
93. Bartlett EC, Kemp SV, Ridge CA, Desai SR, Mirsadraee S, Morjaria JB, *et al*. Baseline Results of the West London lung cancer screening pilot study - Impact of mobile scanners and dual risk model utilisation. *Lung Cancer*. octubre de 2020;148:12-9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.07.027>
94. Ghimire B, Maroni R, Vulkan D, Shah Z, Gaynor E, Timoney M, *et al*. Evaluation of a health service adopting proactive approach to reduce high risk of lung cancer: The Liverpool Healthy Lung Programme. *Lung Cancer*. 2019;134:66-71. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.026>
95. Crosbie PA, Balata H, Evison M, Attack M, Bayliss-Brideaux V, Colligan D, *et al*. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax*. 2019;74(4):405-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211377>
96. Coughlin JM, Zang Y, Terranella S, Alex G, Karush J, Geissen N, *et al*. Understanding barriers to lung cancer screening in primary care. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2536-44. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.66>
97. Wang GX, Baggett TP, Pandharipande PV, Park ER, Percac-Lima S, Shepard JAO, *et al*. Barriers to lung cancer screening engagement from the patient and provider perspective. *Radiology*. 2019;290(2):278-87. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180212>

98. Kunitomo Y, Bade B, Gunderson CG, Akgün KM, Brackett A, Cain H, *et al.* Racial differences in adherence to lung cancer screening follow-up. *Chest*. 2022;161(1):266-75. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.2172>
99. Schütte S, Dietrich D, Montet X, Flahault A. Participation in lung cancer screening programs: are there gender and social differences? A systematic review. *Public Health Rev*. 2018;39:23. <https://doi.org/10.1186/s40985-018-0100-0>
100. McRonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR, Devaraj A, Brain KE, Eisen T, *et al.* The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(3):362-71. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0206>
101. Ali N, Lifford KJ, Carter B, McRonald F, Yadegarfar G, Baldwin DR, *et al.* Barriers to uptake among high-risk individuals declining participation in lung cancer screening: a mixed methods analysis of the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. *BMJ Open*. 2015;5(7):e008254. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008254>
102. Lei F, Lee E. Barriers to lung cancer screening with low-dose computed tomography. *Oncol Nurs Forum*. 2019;46: E60-71. <https://doi.org/10.1188/19.ONF.E60-E71>
103. Hughes BD, Maharsi S, Obiarinze RN, Mehta HB, Nishi S, Okereke IC. Correlation between air quality and lung cancer incidence: A county by county analysis. *Surgery*. 2019;166(6):1099-104. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.05.036>
104. Barbone F, Barbiero F, Belvedere O, Rosolen V, Giangreco M, Zanin T, *et al.* Impact of low-dose computed tomography screening on lung cancer mortality among asbestos-exposed workers. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1981-91. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy212>
105. Maisonneuve P, Rampinelli C, Bertolotti R, Misotti A, Lococo F, Casiraghi M, *et al.* Low-dose computed tomography screening for lung cancer in people with workplace exposure to asbestos. *Lung Cancer*. 2019;131:23-30. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.003>
106. Kakinuma R, Muramatsu Y, Asamura H, Watanabe S ichi, Kusumoto M, Tsuchida T, *et al.* Low-dose CT lung cancer screening in never-smokers and smokers: results of an eight-year observational study. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(1):10-22. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.01.13>
107. Kang HR, Cho JY, Lee SH, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, *et al.* Role of low-dose computerized tomography in lung cancer screening among never-smokers. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):436-44. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.002>
108. Luo X, Zheng S, Liu Q, Wang S, Li Y, Shen L, *et al.* Should nonsmokers be excluded from early lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography? Community-based practice in Shanghai. *Transl Oncol*. 2017;10(4):485-90. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.02.002>
109. Kowada A. Cost-effectiveness and health impact of lung cancer screening with low-dose computed tomography for never smokers in Japan and the United States: a modelling study. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01805-y>
110. Yang P. PS01.02 National Lung Cancer Screening Program in Taiwan: The TALENT Study. *J Thorac Oncol*. 2021;16(3):S58. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.318>
111. Triphuridat N, Henschke C. Landscape on CT screening for lung cancer in Asia. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:107-24. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S192643>
112. Liu D, Sun X, Liu A, Li L, Li S, Li J, *et al.* Predictive value of a novel Asian lung cancer screening nomogram based on artificial intelligence and epidemiological characteristics. *Thorac Cancer*. 2021;12(23):3130-40. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14140>
113. O'Dwyer E, Halpenny DF, Ginsberg MS. Lung cancer screening in patients with previous malignancy: Is this cohort at increased risk for malignancy? *Eur Radiol*. 2021;31(1):458-67. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07026-x>
114. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;148:102895. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102895>