

Cribado del cáncer en España

estado actual y nuevas herramientas no invasivas

José María Galván Román

Investigador posdoctoral Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP)

Médico Internista del Hospital Universitario de La Princesa

Profesor Asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid




Centro Nacional de
Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III.
Madrid, 25 de abril de 2024

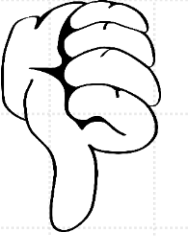
Cribados de cáncer



Cribados de cáncer

Argumentos a favor y en contra

- 
- 1. Detección temprana**
 - 2. Reducción de la mortalidad**, al detectar el cáncer en etapas tempranas
 - 1. Tratamientos menos agresivos**
 - 2. Costo-efectividad**
 - 3. Mayor conciencia pública** sobre la importancia de la detección temprana y el autocuidado

- 
- 1. Falsos positivos**, lo que puede provocar la realización de procedimientos innecesarios.
 - 2. Falsos negativos**, lo que puede llevar a un falso sentido de seguridad.
 - 3. Sobrediagnóstico**
 - 4. Costos**
 - 5. Cumplimiento y acceso**



Cribados de cáncer

Características de un programa ideal de cribado

Features of the disease

Significant impact on public health

Asymptomatic period during which detection is possible

Outcomes improved by treatment during asymptomatic period

Features of the test

Sufficiently sensitive to detect disease during asymptomatic period

Sufficiently specific to minimize false-positive test results

Acceptable to patients

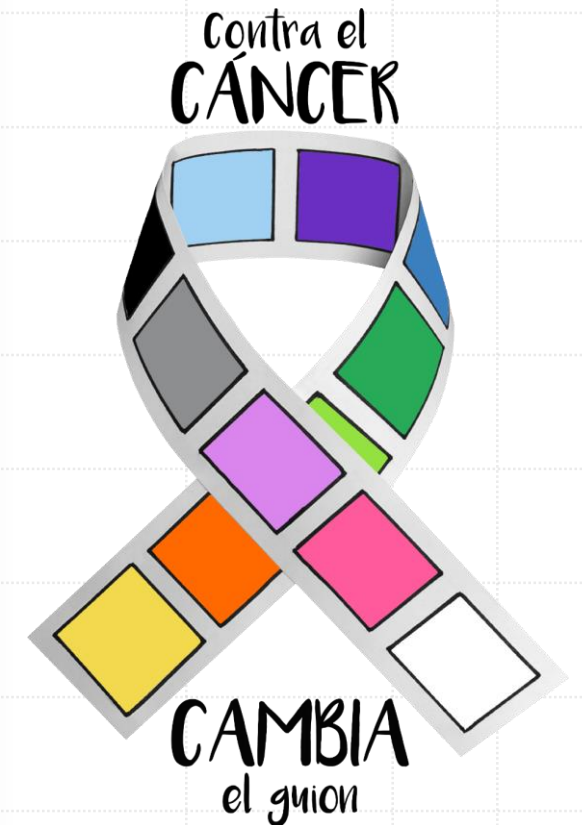
Features of the screened population

Sufficiently high prevalence of the disease to justify screening

Relevant medical care is accessible

Patients willing to comply with further work-up and treatment

Adapted with permission from Mulley AG. Health maintenance and the role of screening. In: Goroll AH, May LA, Mulley AG. Primary care medicine. 3d ed. Philadelphia: Lippincott, 1995:13–6.



Cribados de cáncer

NNT

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

Acta Psychiatr Scand 2008; 117: 412-419
All rights reserved
DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01194.x

Copyright © 2008 The Author
Journal Compilation © 2008 Blackwell Munksgaard
ACTA PSYCHIATRICA
SCANDINAVICA

Clinical overview

Compelling or irrelevant? Using number needed to treat can help decide

Citrome L. Compelling or irrelevant? Using number needed to treat can help decide.

L. Citrome
Department of Psychiatry, New York University School

NNH

Number needed to harm: representa el número medio de pacientes que se exponen a la intervención hasta que el tratamiento le produce daño a una persona.

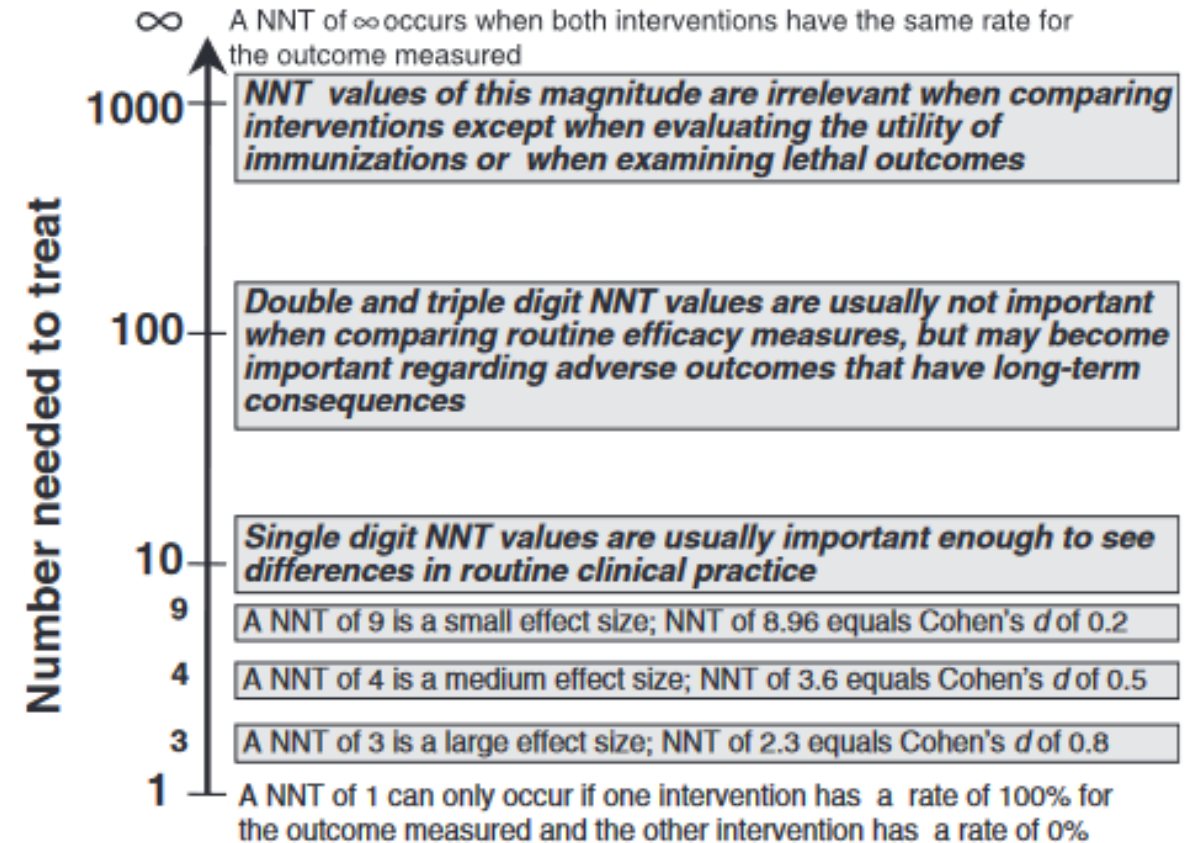


Fig. 2. Number needed to treat (NNT) ranges from 1 (essentially theoretical) to infinity.

Cribados de cáncer

Number needed to screen: development of a statistic for disease screening

Christopher M Rembold

Key messages

- Number needed to screen is a new statistic defined as the number of people that need to be screened for a given duration to prevent one death or one adverse event. It can be directly calculated from clinical trials of disease screening, and can also be estimated from clinical trials of treatment and the prevalence of so far unrecognised or untreated disease

NNS

≈ Número necesario a tratar (NNT), pero en programas de cribado

Table 4 Comparison of number needed to screen in primary prevention of death

Disease	Prevalence of untreated disease	Screen (treatment)	No needed to screen for 5 years (95% CI)†
Total mortality			
Dyslipidaemia	0.26	Lipid profile (pravastatin)	418 (235 to 79 720)*
		Lipid profile (diet)	590 (292 to -610)
		Lipid profile (resin)	846 (325 to -799)
Hypertension	0.18	Sphygmomanometer (diuretics) (diastolic blood pressure decrease 10)	274 (165 to 1546)*
		Sphygmomanometer (diuretics) (diastolic blood pressure decrease 6)	1307 (834 to 3386)*
		Sphygmomanometer (β blockers)	1961 (106 to -105)
Coronary artery disease		Question (aspirin)	354 (155 to -795)
Colon cancer		Haemoccult (standard)	3034 (157 to -145)
Breast cancer		Mammography (standard)	-11 029 (1369 to -967)
Cancer specific mortality			
Colon cancer		Haemoccult (standard)	1374 (955 to 2802)*
Breast cancer:			
Age 60-69		Mammography (standard)	1251 (853 to 3058)*
Age 50-59		Mammography (standard)	2451 (1576 to 7651)*
Age 40-49		Mammography (standard)	8054 (3522 to -11587)

*Statistically significant.

†Only mortality trial errors taken into account; errors in quit rates not included (negative number indicates screening increased mortality).

Cribados de cáncer

¿Por qué los cribados de cáncer son aceptados con un NNS mayor a otras intervenciones?



Impacto sobre la mortalidad de la enfermedad



Impacto en calidad de vida, al requerir intervenciones menos agresivas



Facilidad para implementarlo a nivel poblacional



Efecto cascada: detección de otras condiciones adicionales, con mejora global en salud



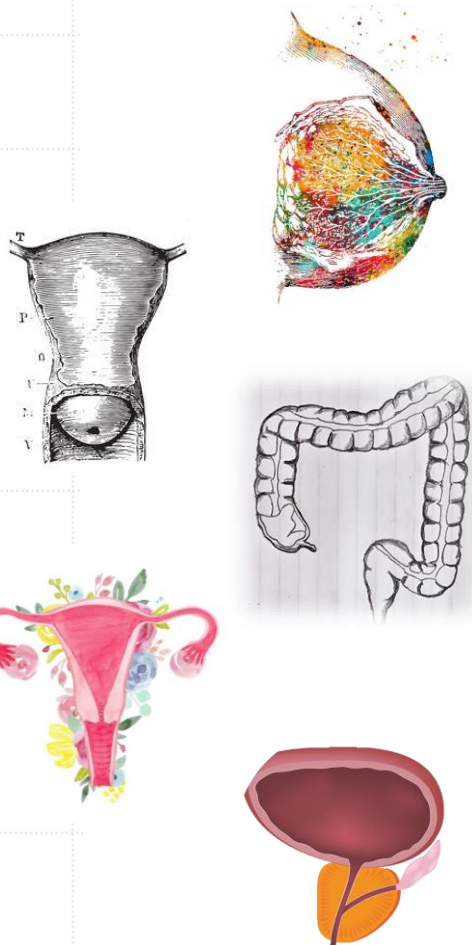
Colaboración de la población y del sistema sanitario: el cáncer da mucho miedo

Cribados de cáncer

En la siguiente tabla se enumeran algunas intervenciones propuestas en diferentes tumores y situaciones, recomendaciones propuestas por la Unión Europea, la Asociación Americana de Oncología (ACS) y la US Preventive Services Task Force (USPSTF).

Tabla 6. Detección precoz del cáncer e intervenciones propuestas

	Población	Intervención	Evidencia
Mama	50-69	Mamografía / 2 años	Demostrada
	40-49	Mamografía / 1-2 años	Insuficiente
	> 69	Mamografía / 2 años	Insuficiente
	30-70	Autoexploración/mes	Insuficiente
Cérvix	25-60	Papanicolau/1-3 años	Demostrada
Colorrectal	50-74	SOH/Sigmoidos./1-2 años	Demostrada
	Poliposis	Rectosigmoidos/anual	Efectivo
	S. Lynch	Colonoscopia/2 años	Demostrada
	Colitis Ulcerosa	Colonoscopia/2 años	Insuficiente
Ovario	> 40	CA 125/ECO transvaginal	Insuficiente
	> 25 y Ant. Fam.	CA125/ECO/Examen	Insuficiente
Próstata	> 50	PSA / anual	Insuficiente
		ECO transrectal	Insuficiente



Breast cancer guidelines and quality assurance

Colorectal cancer guidelines and quality assurance

Cervical cancer guidelines and quality assurance



2014

Cáncer de colon



2007

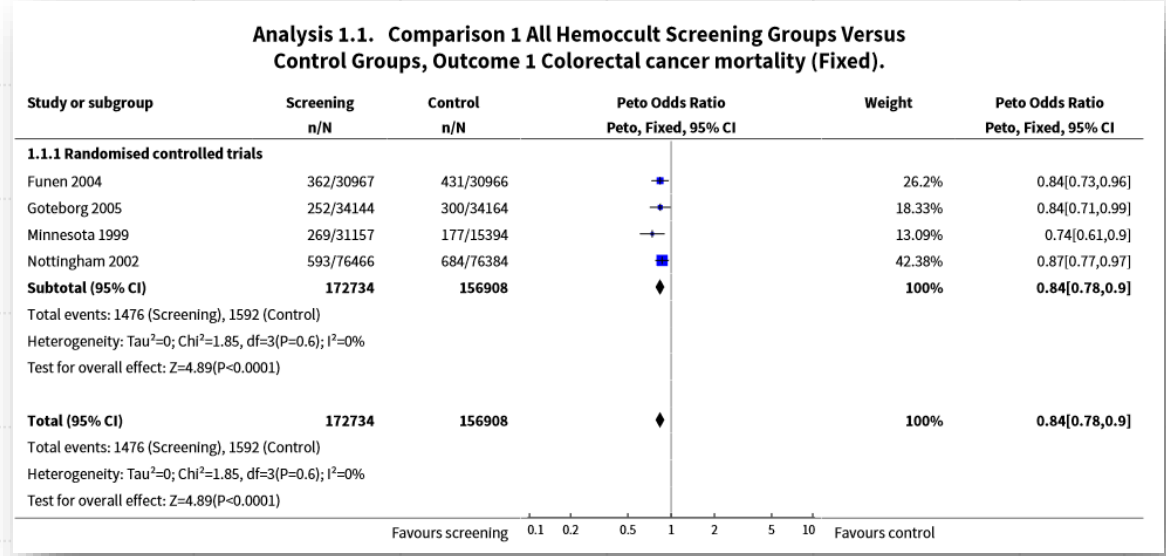
NNS ≈
1000-1300

Y se evitan
1/6 muertes
por cáncer de
colon

Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult (Review)

Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E

Am Fam Physician. 2001;63(3):513-523



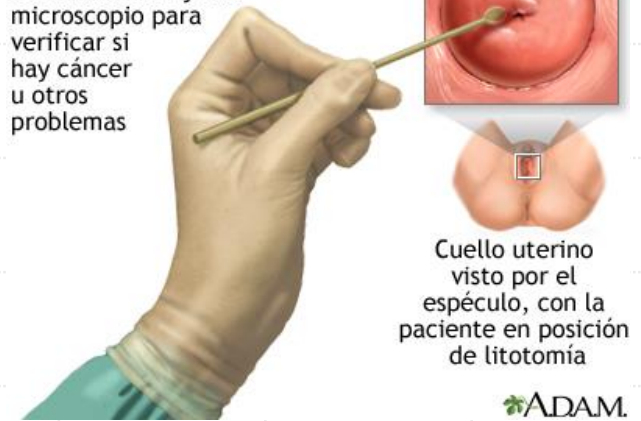
- ❑ La detección de sangre oculta en heces (SOH) puede detectar el cáncer colorrectal de manera temprana y, por lo tanto, puede reducir la mortalidad en poblaciones en riesgo, como los pacientes mayores.
- ❑ Si la SOH es positiva, se deben examinar detenidamente el colon con pruebas diagnósticas adicionales (colonoscopia), pruebas que a menudo causan molestias y pueden tener consecuencias adversas graves.
- ❑ Dado que la presencia de sangre en las heces puede deberse a varias razones (no relacionadas con el cáncer), puede causar estrés innecesario a las personas y exponerlas a posibles daños.

Cáncer de cuello de útero

Peirson et al. *Systematic Reviews* 2013, 2:35
<http://www.systematicreviewsjournal.com/content/2/1/35>

Page 12 of 14

Citología vaginal: se raspan células del cuello uterino y se examinan bajo un microscopio para verificar si hay cáncer u otros problemas



Cuello uterino visto por el espéculo, con la paciente en posición de litotomía

Test de Papanicolau

NNS ≈ 1140 - 5500

y se evitan 1/3 muertes por cáncer de cuello de cérvix (antes de la vacuna)

Am Fam Physician. 2001;63(3):513-523

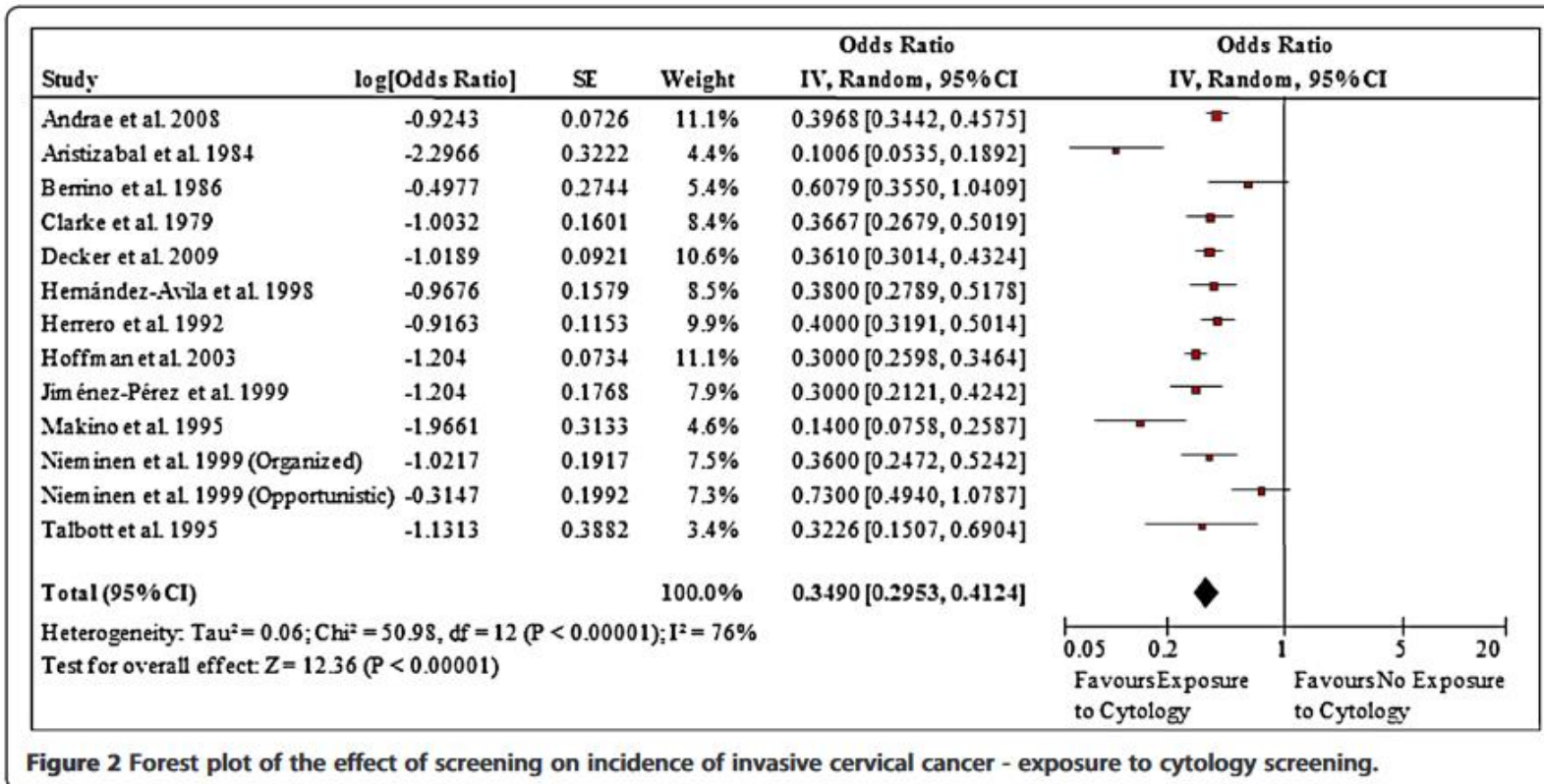


Figure 2 Forest plot of the effect of screening on incidence of invasive cervical cancer - exposure to cytology screening.

Cáncer de cuello de útero

JAMA | US Preventive Services Task Force | EVIDENCE REPORT

Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

Joy Melnikow, MD, MPH; Jillian T. Henderson, PhD; Brittany U. Burda, DHSc, MPH; Caitlyn A. Senger, MPH; Shauna Durbin, MPH; Meghan S. Weyrich, MPH



CONCLUSIONS AND RELEVANCE Primary hrHPV screening detected higher rates of CIN 3+ at first-round screening compared with cytology. Cotesting trials did not show initial increased CIN 3+ detection. Both hrHPV screening strategies had higher false-positive and colposcopy rates than cytology, which could lead to more treatments with potential harms.

Cáncer de mama



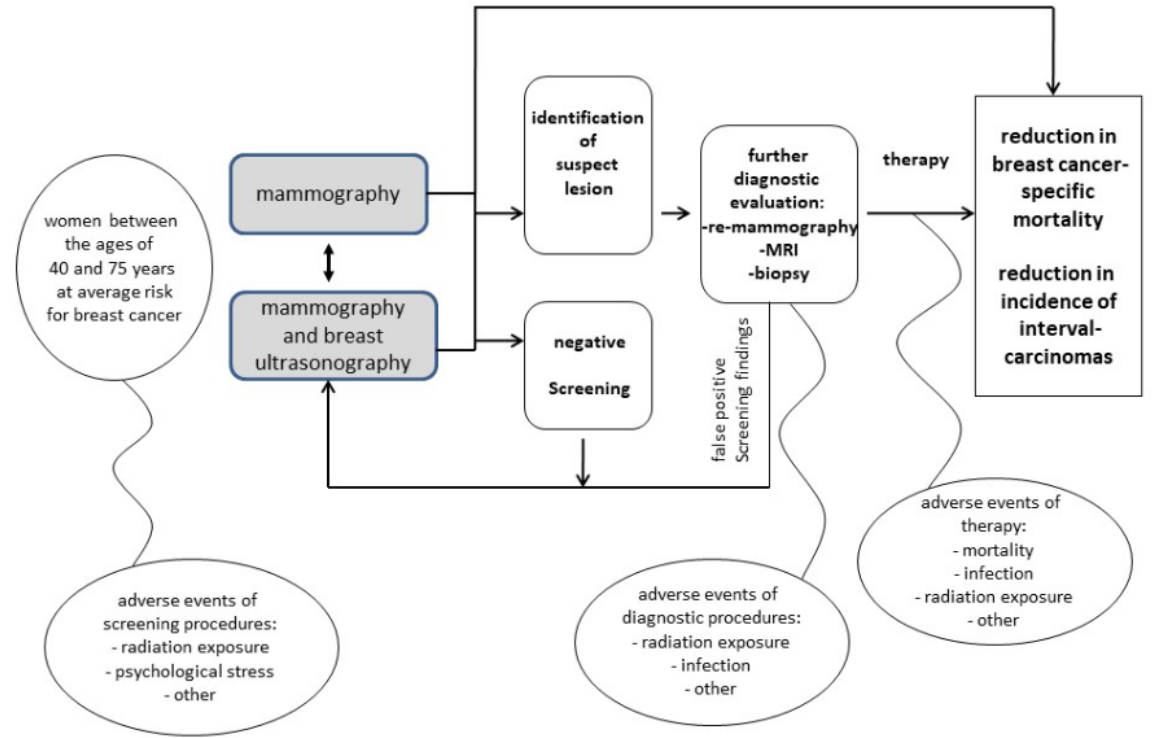
Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

2023

Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk (Review)

Glechner A, Wagner G, Mitus JW, Teufer B, Klerings I, Böck N, Grillich L, Berzaczy D, Helbich TH, Gartlehner G



Mama	50-69	Mamografía / 2 años
	40-49	Mamografía / 1-2 años
	> 69	Mamografía / 2 años
	30-70	Autoexploración/mes



NNS ≈ 1250 - 2500

y se evitan 1/4 muertes por cáncer de mama

Am Fam Physician. 2001;63(3):513-523

Cribados de cáncer en España



Documento marco sobre cribado poblacional



PONENCIA DE CRIBADO POBLACIONAL
DE LA COMISIÓN DE SALUD PÚBLICA

- Criterios para la toma de decisiones estratégicas respecto a los programas de cribado poblacional	11
➤ Relativos al problema de salud	12
1. Problema importante de salud	
2. Enfermedad bien definida y con historia natural conocida	
3. Periodo de latencia detectable	
4. Intervenciones de prevención primaria costo-efectivas implantadas	
➤ Relativos a la prueba inicial de cribado	13
5. Prueba simple y segura,	
6. Prueba válida, fiable y eficiente	
7. Prueba aceptable	
8. Criterios para la selección de mutaciones a incluir	
➤ Relativos al diagnóstico de confirmación y al tratamiento	14
9. Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento	
10. Existencia de un tratamiento más efectivo en fase presintomática	
11. Atención sanitaria habitual optimizada	
➤ Relativos al programa	15
12. Evidencia de eficacia	
13. Beneficio que supere los potenciales riesgos	
14. Población diana bien definida	
15. Coste equilibrado.	
16. Programa completo aceptable	
17. Evaluación y calidad	
18. Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud	

Cribados de cáncer en España



SEOM | Sociedad Española de Oncología Médica

Programa de cribado de cáncer de mama	
Población diana	Mujeres de 45 o 50-69 años de edad
Prueba de cribado	Mamografía
Intervalo entre exploraciones	2 años
Programa de cribado de cáncer de cérvix	
Población diana	Mujeres asintomáticas que sean o hayan sido sexualmente activas, con edades comprendidas entre 25 y 65 años
Prueba de cribado	Citología cervical cada 3 años vs prueba de VPH cada 5 años (opción preferente)
Intervalo entre exploraciones	3-5 años
Programa de cribado de cáncer colorectal	
Población diana	Hombres y mujeres de 50-69 años
Prueba de cribado	SOH vs colonoscopia
Intervalo entre exploraciones	2 (SOH) vs 10 años (colonoscopia)

Cribados de cáncer en España



Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud

Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 24 de febrero de 2021



Objetivo 10:

Detección precoz de cáncer colorrectal.

a) La detección precoz del cáncer colorrectal se realizará siempre en el marco de un programa organizado de base poblacional y de acuerdo con los criterios recogidos en el Real Decreto 1030/2006 (modificado por Orden SSI/2066/2014):

- Población objetivo: 50-69 años de edad en una primera etapa.
- Prueba de cribado: sangre oculta en heces.
- Intervalo de exploración: 2 años.

b) Impulsar la puesta en marcha de estos programas con el objetivo de alcanzar una cobertura total antes del año 2024.

c) Obtener un mínimo del 66% de participación en programas de cribado de cáncer colorrectal.



DETECCIÓN PRECOZ

Prueba de sangre oculta en heces (SOEH)

31,9

31,5

32,3

Hombres

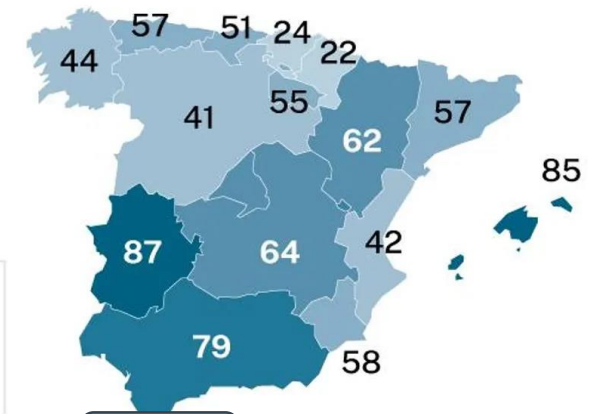
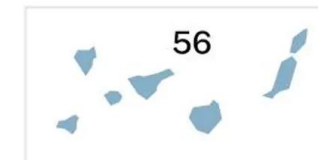
Mujeres

% Personas (entre 50 y 69 años) que se han realizado esta prueba en los últimos 2 años



Por CC AA

% de personas (50-69 años) que nunca se han realizado una prueba de sangre en heces



2022

Cribados de cáncer en España



Contra el cáncer de colon,

mueve el culo

La edad, el sobrepeso y el sedentarismo son solo alguno de los factores de riesgo. Porque si se detecta a tiempo, el cáncer de colon se cura en un 90% de los casos.

#TodosContraElCáncer

900 100 036
asociacioncontraelcancer.es



2023

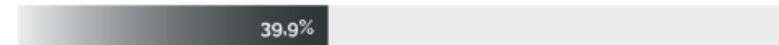
Barreras de acceso en la participación

Según los datos del informe realizado por el Observatorio Contra el Cáncer de la Asociación, entre el conjunto de la población encuestada, entre 50 y 69 años, solo el 62,5% confirma haberse sometido a la prueba, bien dentro del programa de cribado o bien de manera individual.

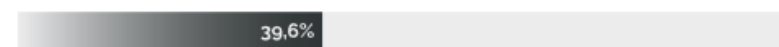


Entre las personas que no se han realizado la prueba, los motivos son los siguientes:

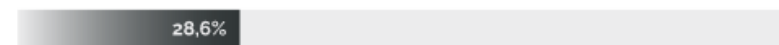
No haber recibido la invitación oficial para participar en el programa de cribado



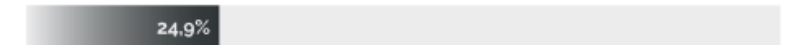
Falta de síntomas o encontrarse bien de salud



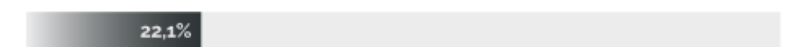
Olvido o dejadez



Barreras relativas al deseo de mantenerse alejado de los centros médicos en el contexto de pandemia



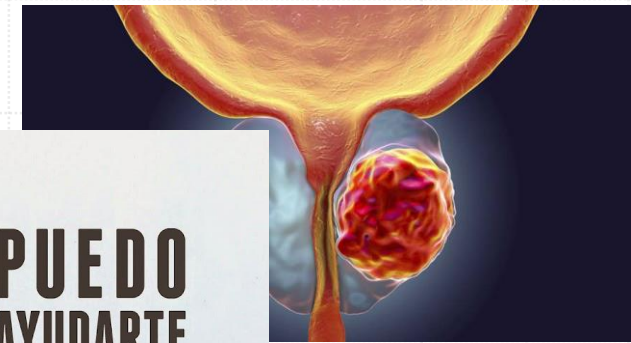
Saturación percibida en la sanidad



900 100 036
asociacioncontraelcancer.es



Cáncer de próstata



Recommendation Summary



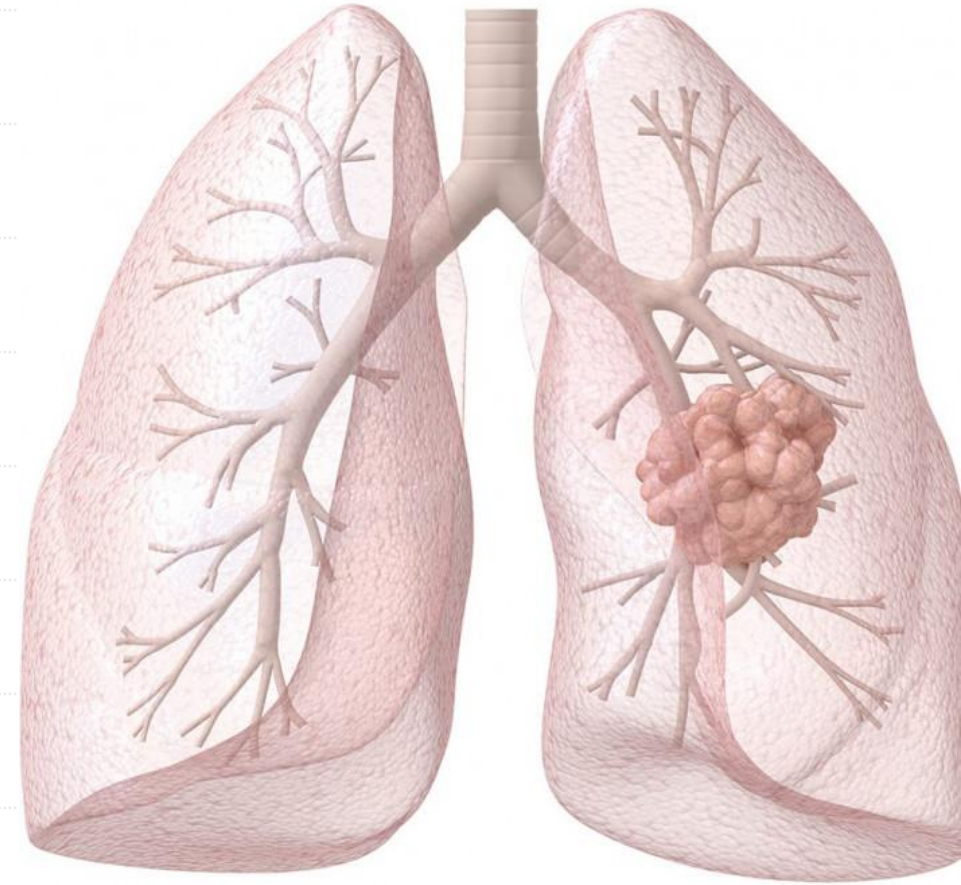
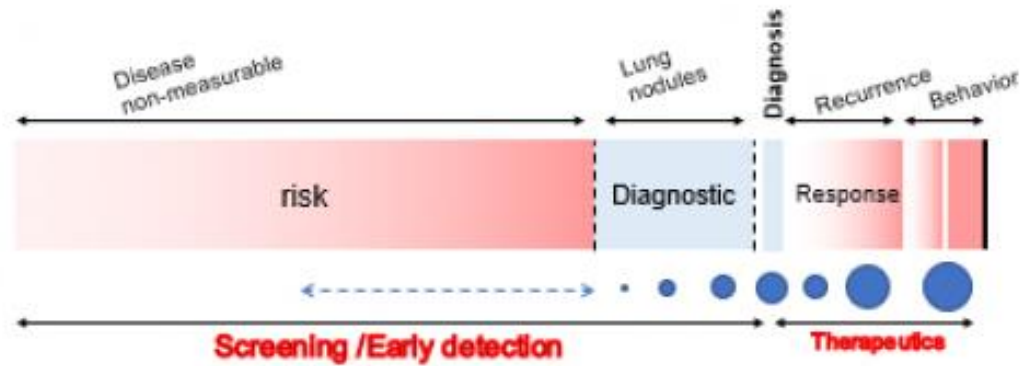
Population	Recommendation	Grade
Men aged 55 to 69 years	For men aged 55 to 69 years, the decision to undergo periodic prostate-specific antigen (PSA)-based screening for prostate cancer should be an individual one. Before deciding whether to be screened, men should have an opportunity to discuss the potential benefits and harms of screening with their clinician and to incorporate their values and preferences in the decision. Screening offers a small potential benefit of reducing the chance of death from prostate cancer in some men. However, many men will experience potential harms of screening, including false-positive results that require additional testing and possible prostate biopsy; overdiagnosis and overtreatment; and treatment complications, such as incontinence and erectile dysfunction. In determining whether this service is appropriate in individual cases, patients and clinicians should consider the balance of benefits and harms on the basis of family history, race/ethnicity, comorbid medical conditions, patient values about the benefits and harms of screening and treatment-specific outcomes, and other health needs. Clinicians should not screen men who do not express a preference for screening.	C

NNS ≈ 1410 (solo en un estudio, ERSPC)

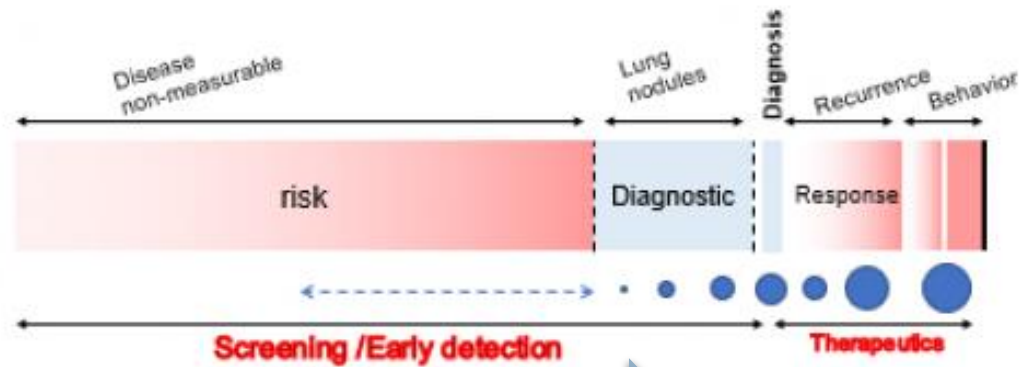
pero gran número de efectos secundarios y muy largas supervivencias pese al diagnóstico

Cáncer de pulmón

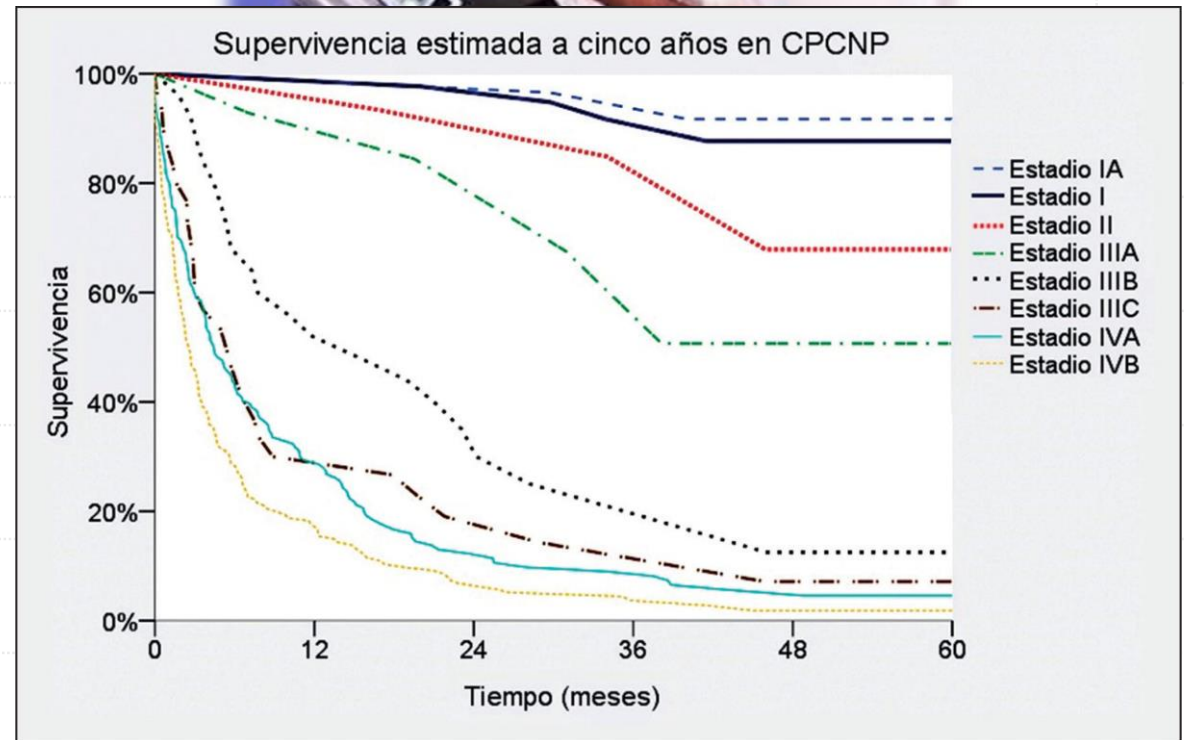
Natural history of lung cancer



Cáncer de pulmón



Programas de cribado



Cáncer de pulmón

Programas de cribado

US Preventive Services Task Force | Evidence Report

March 9, 2021

Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography

Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

Daniel E. Jonas, MD, MPH^{1,2}; Daniel S. Reuland, MD, MPH^{3,4,5}; Shivani M. Reddy, MD, MSc^{1,6}; [et al](#)

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA. 2021;325(10):971-987. doi:10.1001/jama.2021.0377



NNS en NLST \approx 323
NNS en NELSON \approx 130

pero...
NNH en NLST de 59 !!!

Conclusions and relevance: Screening high-risk persons with LDCT can reduce lung cancer mortality but also causes false-positive results leading to unnecessary tests and invasive procedures, overdiagnosis, incidental findings, increases in distress, and, rarely, radiation-induced cancers. Most studies reviewed did not use current nodule evaluation protocols, which might reduce false-positive results and invasive procedures for false-positive results.

Lung cancer LDCT screening and mortality reduction — evidence, pitfalls and future perspectives

Matthijs Oudkerk^{1,2}, ShiYuan Liu³, Marjolein A. Heuvelmans^{4,5}, Joan E. Walter⁶ and John K. Field^{1,7}

Oudkerk, M., Liu, S., Heuvelmans, M.A. *et al.* Lung cancer LDCT screening and mortality reduction — evidence, pitfalls and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* **18**, 135–151 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00432-6>

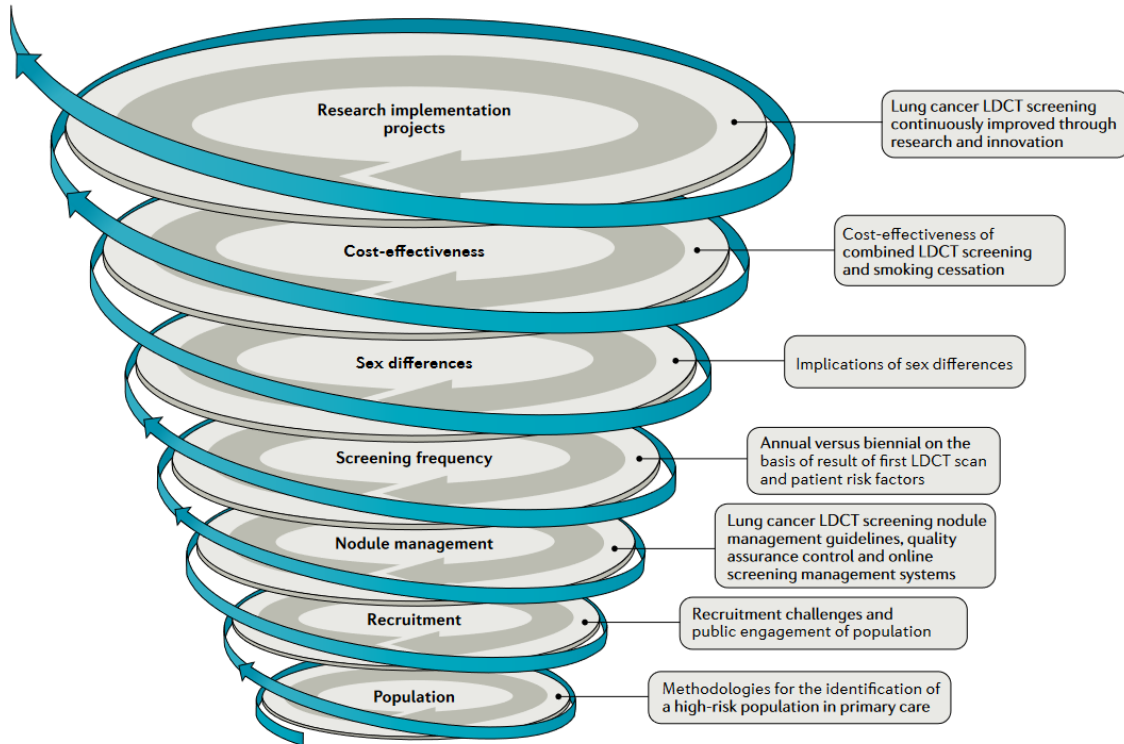
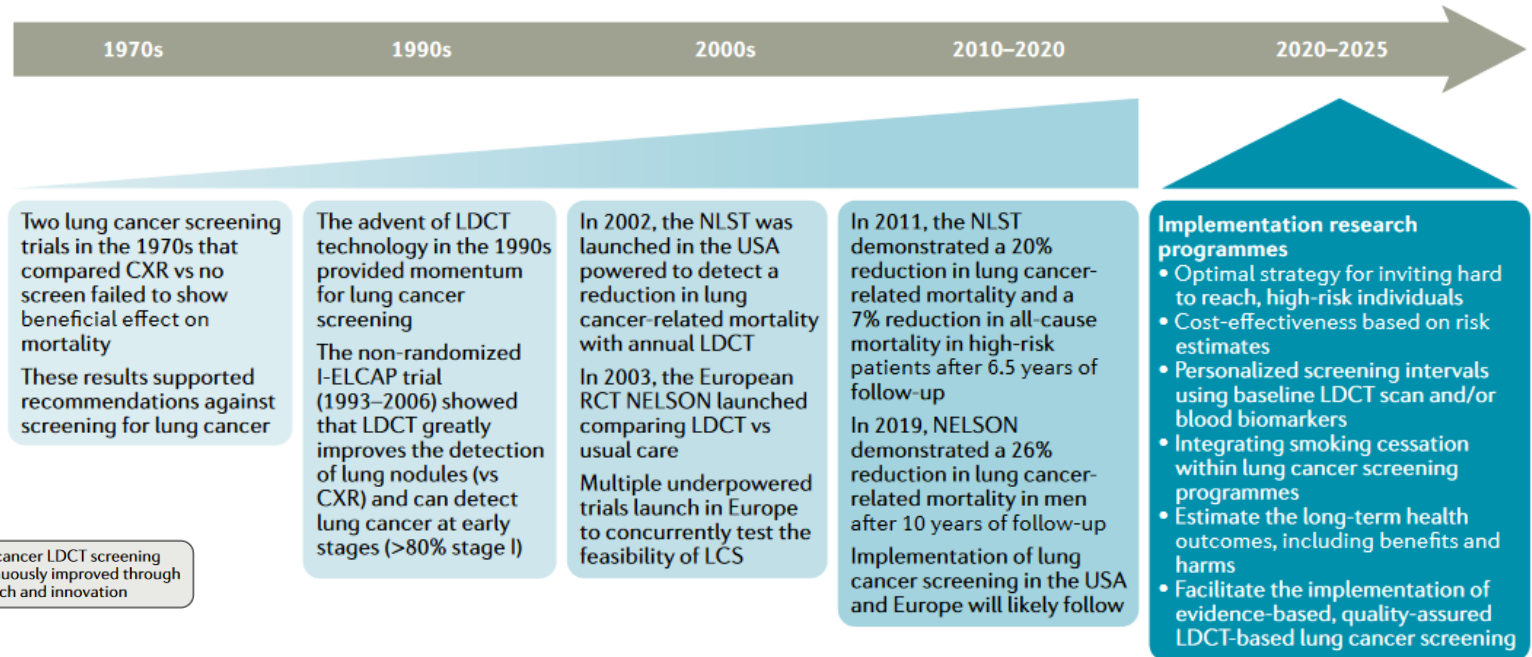


Fig. 1 | **Screening Planning and Implementation RAtionale for Lung cancer.** Herein, we present a framework to define the scope of future implementation research on lung cancer screening programmes, referred to as Screening Planning and Implementation RAtionale for Lung cancer (SPIRAL). LDCT, low-dose computer tomography.



CASSANDRA

(Cancer Screening, Smoking Cessation AND Respiratory Assessment)

Cribado del cáncer de pulmón mediante TC de baja dosis

Proyecto piloto nacional

TIPO DE DOCUMENTO: Documento de actuación

Fecha: 31/1/2022 Versión: 1



Implementation research programmes

- Optimal strategy for inviting hard to reach, high-risk individuals
- Cost-effectiveness based on risk estimates
- Personalized screening intervals using baseline LDCT scan and/or blood biomarkers
- Integrating smoking cessation within lung cancer screening programmes
- Estimate the long-term health outcomes, including benefits and harms
- Facilitate the implementation of evidence-based, quality-assured LDCT-based lung cancer screening



Cáncer de pulmón

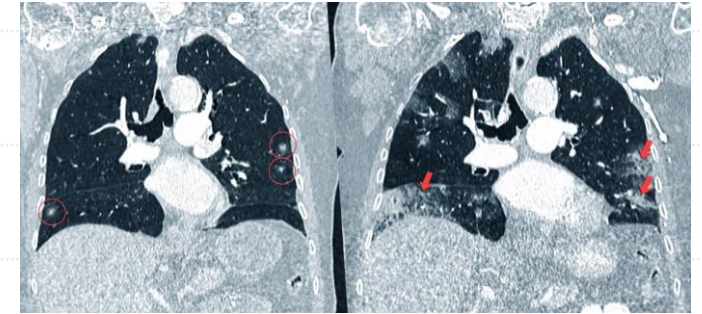
Programas de cribado en España

Criterios de inclusión

- Fumadores: Edad 50-75 años + Índice de Paquetes-Año > 20.
- Exfumadores: Edad 50-75 años + Índice de Paquetes-Año > 20, y < 15 años de abstinencia.

Periodicidad:

Si la TC basal resulta anodina, se realizará una TC de seguimiento anual durante al menos 5 años o hasta que el sujeto cumpla los 80 años de edad o su situación funcional haga inviable la continuidad del proceso. Se realizarán TCs de seguimiento protocolizado en intervalos más cortos (p.ej., 3 meses) siempre que sea necesario en función de los hallazgos radiológicos de la TC basal o de seguimiento (ver pautas de interpretación). Las exploraciones radiológicas de seguimiento se realizarán con baja dosis de radiación. En caso de detectarse un carcinoma en estadio I-IIIa, se realizará seguimiento tras completarse el tratamiento pertinente ajustado al protocolo establecido en el centro de referencia.



Cáncer de pulmón

Programas de cribado en España



Evaluación del programa de cribado de cáncer de pulmón

Evaluation of the lung cancer screening program

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS, ACIS, Avalia-t

2023

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



12. ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad?

√
(mortalidad específica CP)

X
(mortalidad global)

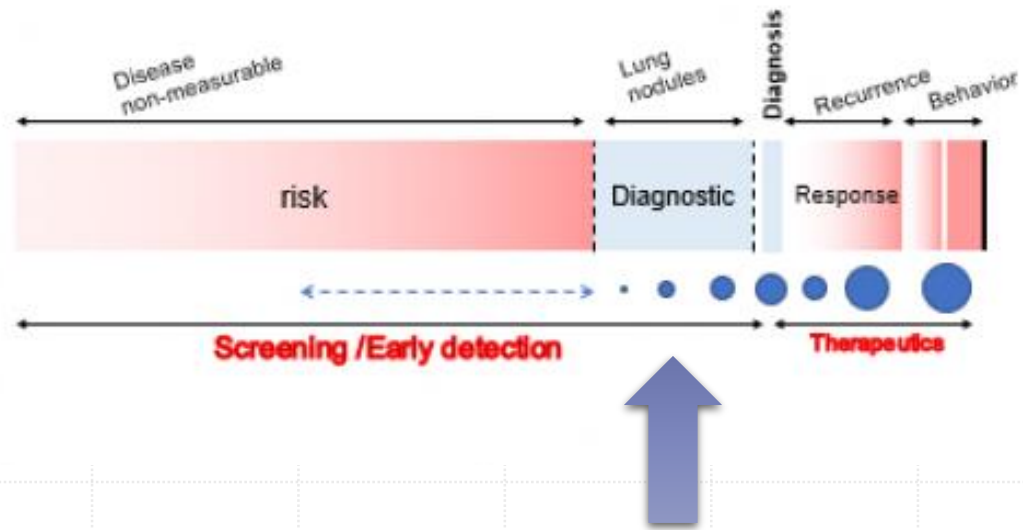
≈
(morbilidad)

Evidencia de eficacia: la eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad, organismos o agencia independiente experta en evaluación de tecnologías sanitarias.

18. ¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?

X

Estudio del nódulo pulmonar solitario



Clinical Prediction Model To Characterize Pulmonary Nodules*

Validation and Added Value of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography

Gerarda J. Herder, MD; Harm van Tinteren, MSc; Richard P. Golding, MD; Piet J. Kostense, PhD; Emile F. Comans, PhD; Egbert F. Smit, PhD; and Otto S. Hoekstra, PhD

Solitary Pulmonary Nodule (SPN) Malignancy Risk Score (Mayo Clinic Model)



Predicts malignancy risk in solitary lung nodules on chest x-ray.

INSTRUCTIONS

Do not use in patients with prior lung cancer diagnosis or with history of extrathoracic cancer diagnosed within 5 years of nodule presentation.

When to Use ▾

Age years

Nodule diameter mm

Current or former smoker No 0 Yes +1

Extrathoracic cancer diagnosis ≥5 years prior No 0 Yes +1

Upper lobe location of tumor No 0 Yes +1

Nodule spiculation No 0 Yes +1

FDG-PET

Optional, if performed

PET not performed

No uptake

Faint uptake

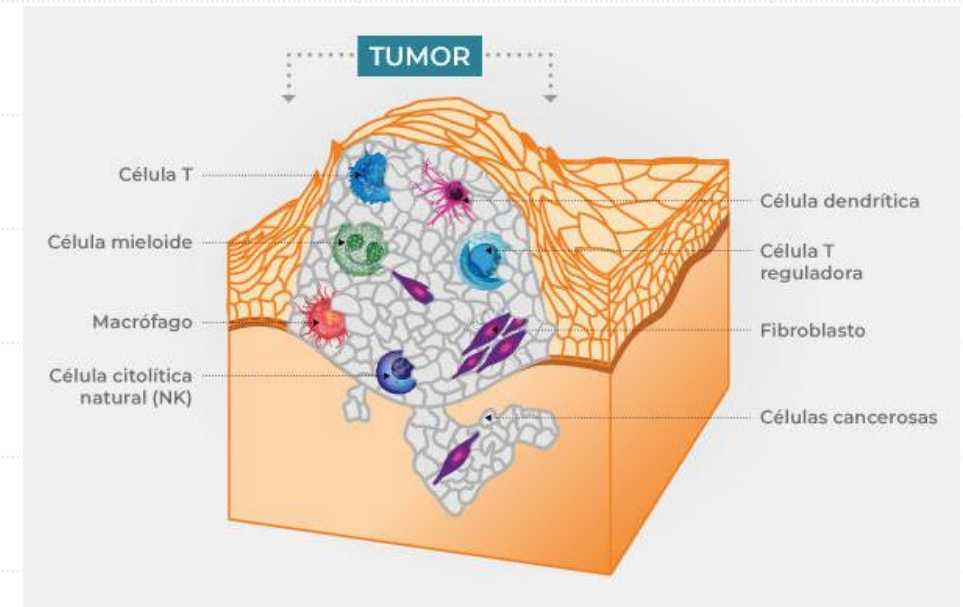
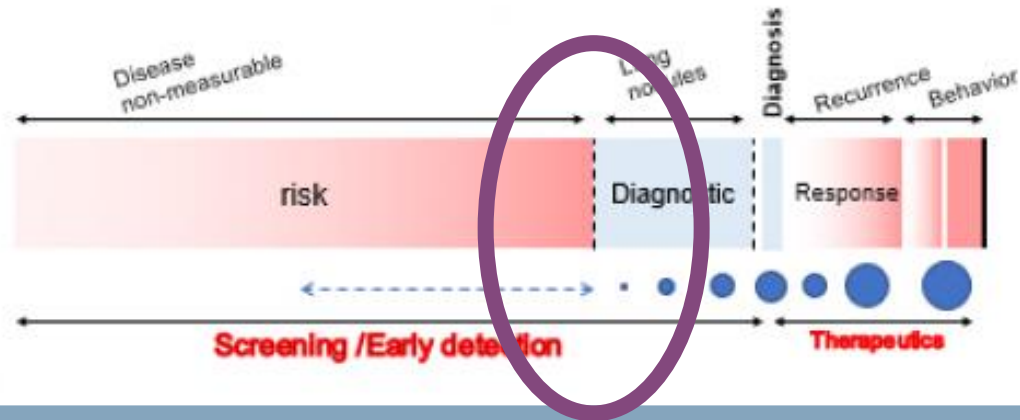
Moderate uptake

Intense uptake

Result:

Please fill out required fields.

Condensado del aire exhalado



- ✓ El Condensado de Aire Exhalado (EBC) es una técnica novedosa y no invasiva que permite la determinación de biomarcadores útiles para el diagnóstico precoz de enfermedades respiratorias.
- ✓ La detección y análisis de las moléculas detectadas en el EBC, especialmente miRNAs y piRNAs exosomales, podría mejorar los algoritmos de diagnóstico en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón.
- ✓ **Una firma molecular simple, reproducible y fácil de determinar facilitaría el diagnóstico en estadios tempranos en pacientes vulnerables.**

Condensado del aire exhalado



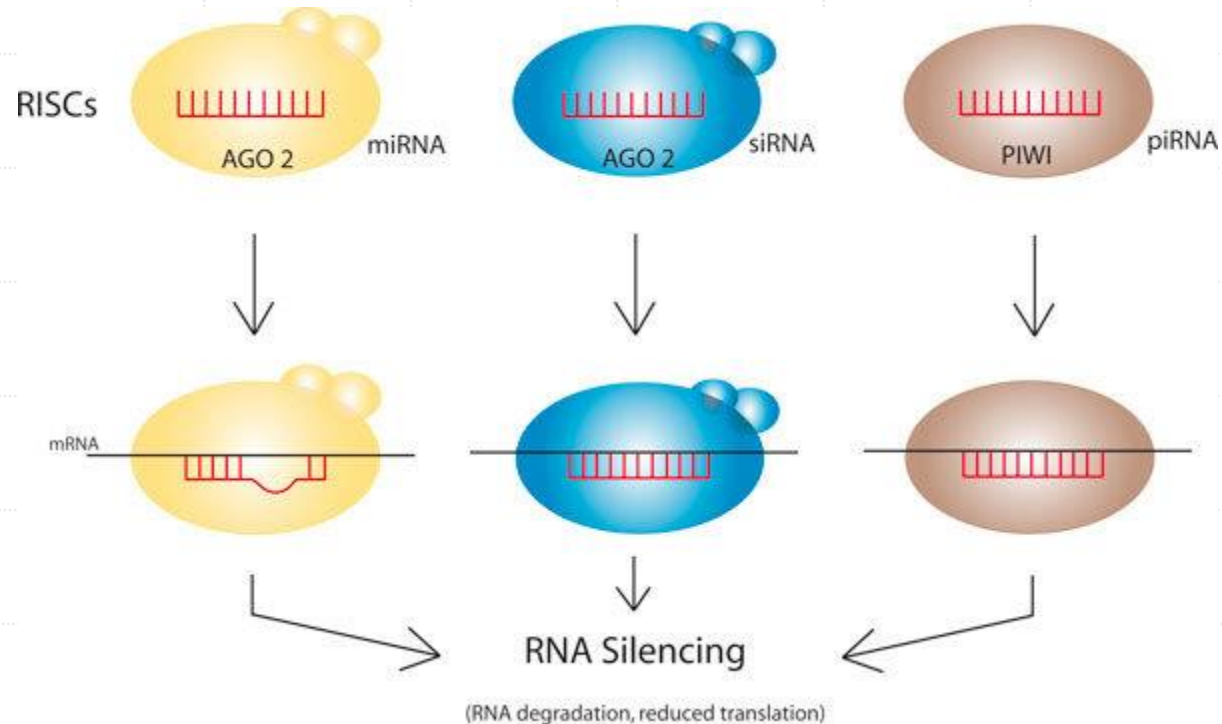
Hipótesis

Podemos definir una firma molecular distintiva en EBC y ésta puede ser utilizada con éxito en el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón.



Objetivo principal

Desarrollar un algoritmo basado en una firma molecular de RNAs no codificantes (miRNAs y piRNAs) en exosomas de condensado de aire exhalado (EBC), capaz de distinguir pacientes con cáncer de pulmón de personas sin patología tumoral pulmonar.



Métodos

1. Diseño y población del estudio ¿QUIÉNES?

- **Casos** = pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón mediante resección quirúrgica
- **Controles** = pacientes en seguimiento en consulta externa de Neumología del HUP, que no presenten patología sospechosa de cáncer de pulmón] (emparejados según edad, sexo, antecedente de tabaquismo y presencia de EPOC).

2. Tamaño muestral ¿CUÁNTOS?

50 casos / 50 controles



Vs.



Vs.





Métodos

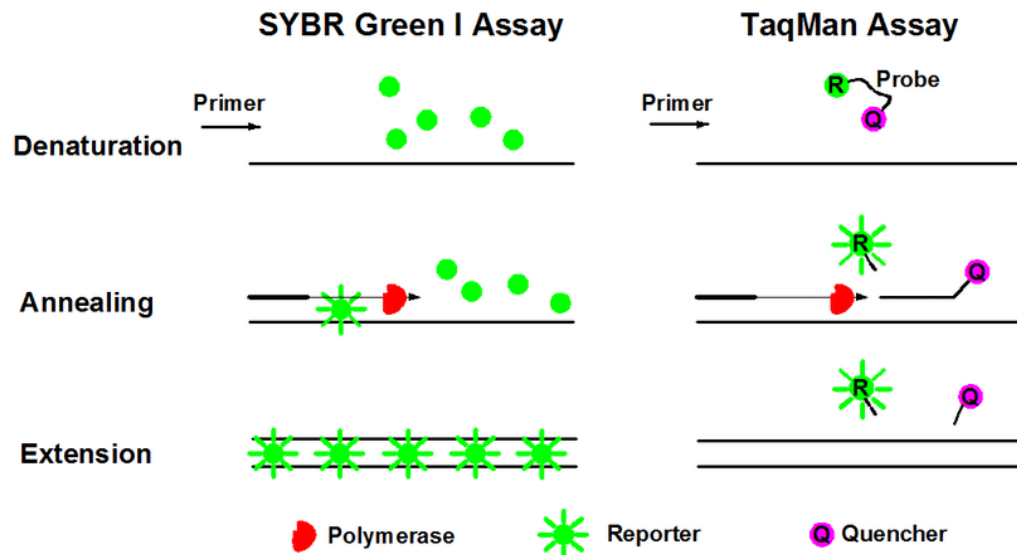
3. Procedimientos ¿CÓMO?

- *Recogida del EBC*

mediante respiración por la boca no forzada durante 10 minutos con el dispositivo *R-Tube™ Breath Condensate Collection Device*.

- *Medida de miRNAs y piRNAs*

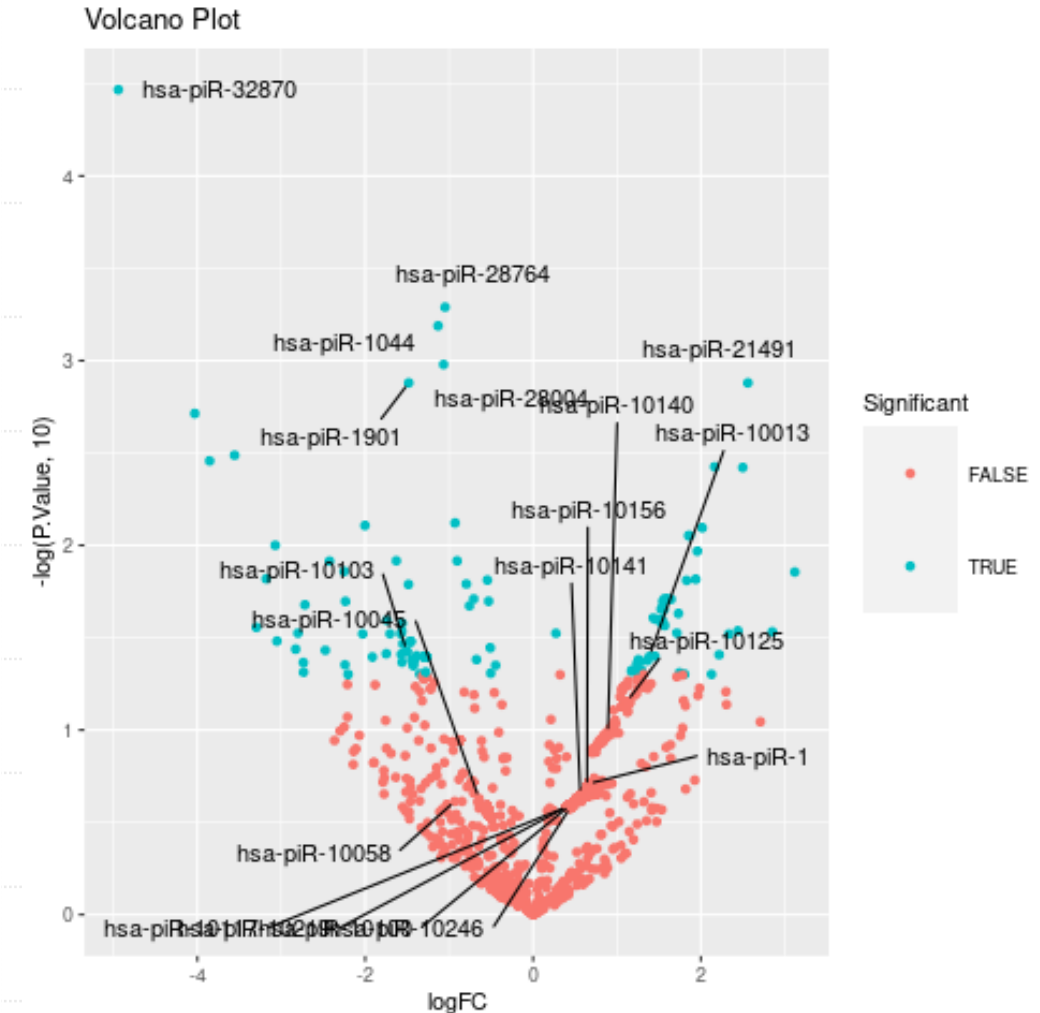
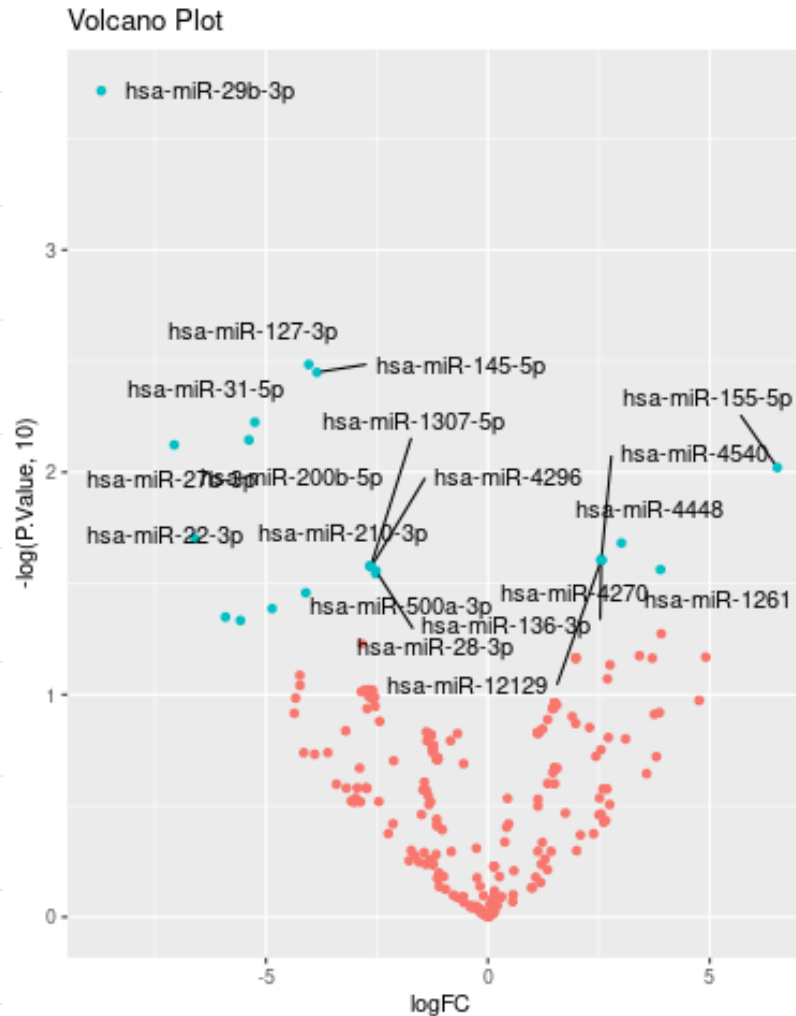
con RNA-seq seguido de cuantificación con RT-PCR mediante sondas TaqMan



Resultados preliminares

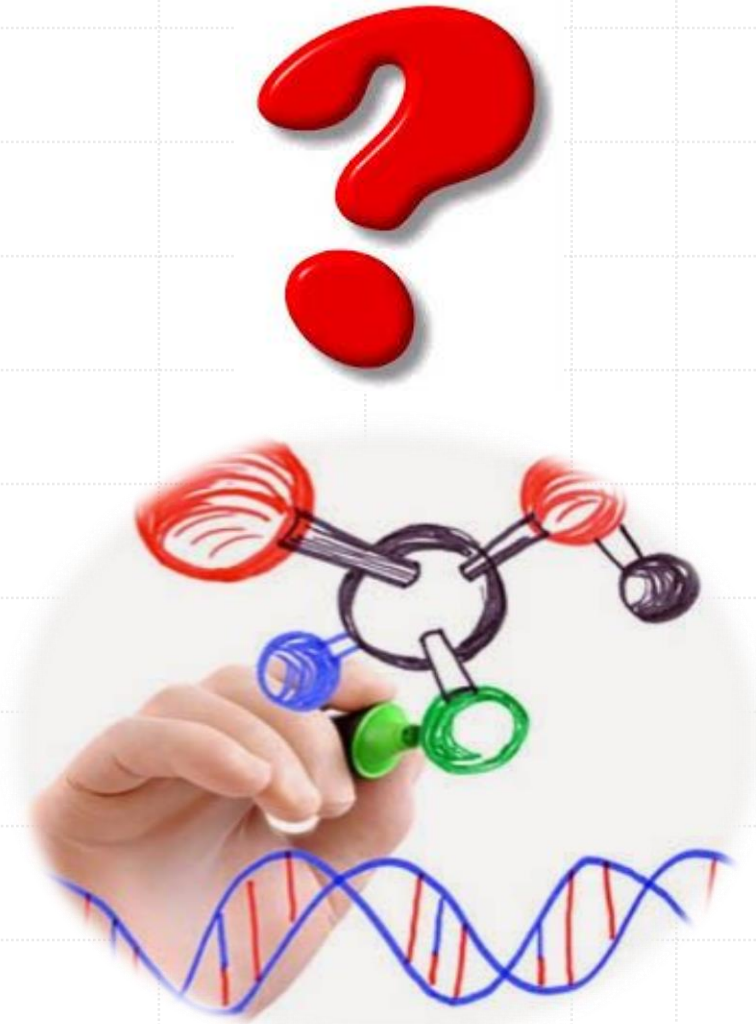
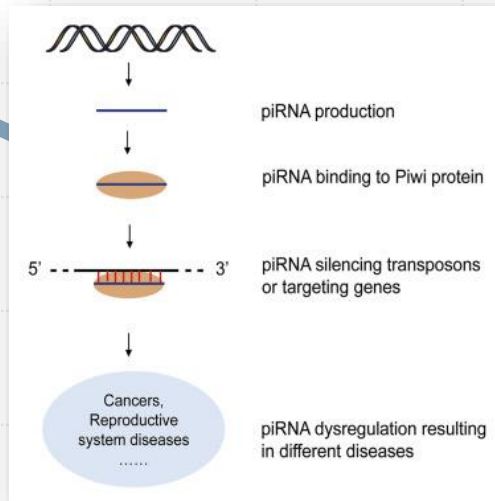
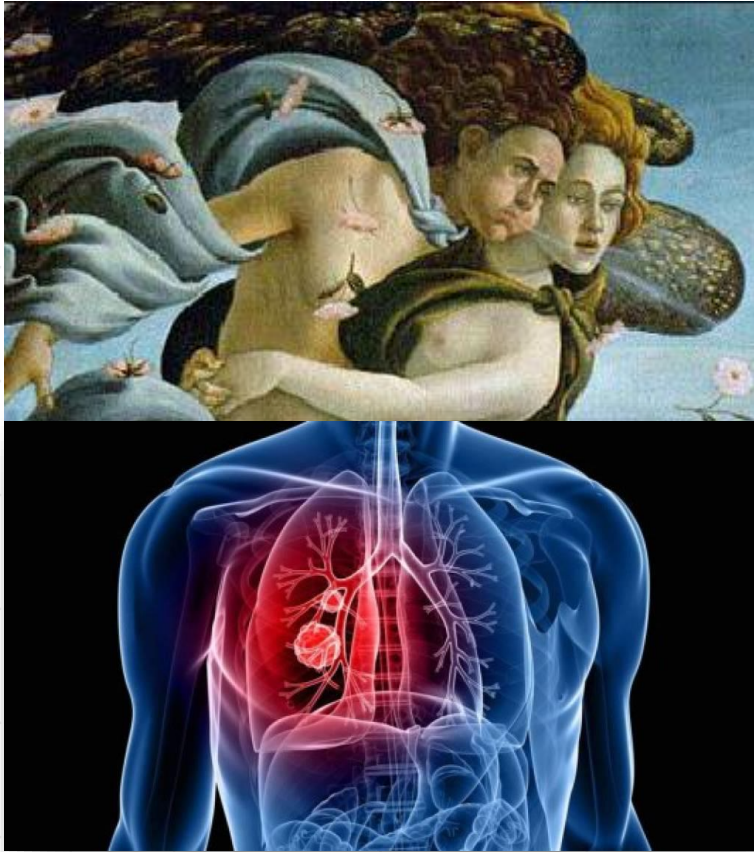
Prueba de concepto con 30 participantes, en el que comparamos el análisis molecular de EBC de

- Grupo de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (10 pacientes)
- Grupo control de individuos sanos (20 sujetos).



Representación tipo Volcano Plot de los principales piRNAs y miRNAs identificados en el EBC por secuenciación masiva en la prueba de concepto preliminar (pacientes de cáncer de pulmón vs. controles sanos)

Primeras conclusiones



Firma molecular

Gracias
por la
atención



 Hospital Universitario
de La Princesa



Servicio de Medicina Interna
Especialistas en la persona enferma



UAM