

Debate

Contra: el cribado del cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis



Cons: lung cancer screening with low-dose computed tomography

Alberto Ruano-Ravina^{a,b,*}, Alberto Fernández-Villar^c y Mariano Provencio-Pulla^{d,e}^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España^c Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España^d Servicio de Oncología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España^e Instituto de Investigación Puerta de Hierro, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de enero de 2016

Aceptado el 2 de marzo de 2016

On-line el 27 de abril de 2016

La necesidad del cribado del cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón tiene una alta incidencia y una gran mortalidad. En España, según GLOBOCAN, en 2012 tuvo una incidencia de 52,5 por 100.000 varones (21.780 casos) y 11,3 por 100.000 mujeres (4.935 casos). En el año 2013 murieron por esta enfermedad en España 21.600 personas, siendo la tercera causa de muerte según el Instituto Nacional de Estadística. Entre el 50% y el 60% de los tumores pulmonares se diagnostican en estadio IV, al contrario de lo que ocurre con otros tumores. En 2011 se publicaron los resultados del *National Lung Screening Trial* (NLST)¹, un ensayo clínico que incluyó 53.454 fumadores y ex fumadores (con menos de 15 años de abstinencia), todos con más de 30 paquetes-año de consumo de tabaco. Se compararon tres rondas de cribado anuales con tomografía computarizada de baja dosis (TCBD) frente a radiografía de tórax (Rx) y hubo 3,5 años de seguimiento adicionales. Si bien el descenso inicial de la mortalidad por cáncer de pulmón fue del 20%, un seguimiento extra redujo ese beneficio al 16%². Estos resultados han significado que muchas sociedades científicas, fundamentalmente norteamericanas, recomienden el cribado. Sin embargo, el acuerdo no es unánime y otras sociedades científicas americanas y europeas no lo recomiendan.

Ningún estudio europeo ha apuntado un beneficio del cribado con TCBD en la reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón, comparando la TCBD con la Rx o usando un seguimiento estándar (sin prueba de imagen) en el brazo de comparación^{3,4}. La mayoría de estos estudios sí han observado más incidencia de cáncer de pulmón en el grupo de cribado, lo que indica un importante sobrediagnóstico⁴.

Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

El valor predictivo positivo del cribado del cáncer de pulmón con TCBD es discreto: ronda el 5% en el NLST¹. Es cierto que este estudio ha sido criticado por usar como positivo un diámetro de nódulos pulmonares superior a 4 mm. El estudio NELSON, usando criterios volumétricos para definir nódulos pulmonares, ha permitido reducir el número de falsos positivos⁵. Sin embargo, este estudio aún no ha arrojado datos de efectividad del cribado, y la mayor parte de los centros usan criterios de diámetro en lugar de volumétricos. Los falsos positivos representan un grave problema en el cribado del cáncer de pulmón. En el NLST hubo entre un 17% y un 27% de sujetos positivos en las diferentes rondas de cribado, lo cual es una cifra muy alta. En función del diámetro, los nódulos positivos deben someterse a seguimiento radiológico (con TC diagnóstica) para descartar su crecimiento, y si son mayores de 10 mm debe realizarse broncoscopia con biopsia. Cierta número de nódulos positivos no accesibles con broncoscopia deben ser analizados mediante técnicas quirúrgicas. El descarte de falsos positivos significa, por tanto, morbilidad e incluso mortalidad (descrita en el NLST). Por otro lado, en el caso de los nódulos subcentimétricos, su descarte como positivos se produce en meses (no en pocos días, como ocurre con la mamografía o la sangre oculta en heces), con la consiguiente incertidumbre para los sujetos clasificados como positivos.

En el NLST, el porcentaje de falsos negativos fue del 6,3%. El 66% de todos los falsos negativos tuvieron un estadio IIIB o IV en el momento del diagnóstico, inoperables. Este dato sugiere que algunos cánceres pulmonares tienen un patrón de crecimiento muy rápido que no les hace susceptibles de beneficiarse de un cribado.

Descenso en el estadiaje (*downstaging*)

En el caso del NLST, el *downstaging* observado (descenso en la estadificación al pasar de ronda de prevalencia a ronda de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

incidencia) fue muy pequeño. Los cánceres detectados en estadio I fueron el 54,6% en la primera ronda, el 59% en la segunda ronda y el 63,9% en la tercera ronda¹. Estas cifras resultaron, para los estadios III o IV, en un 37,8%, un 31,2% y un 30,4% en la primera, la segunda y la tercera rondas, respectivamente. Como puede observarse, los cánceres en estadio I no llegan a aumentar en más de un 10% al pasar de la ronda de prevalencia a la ronda de incidencia. La detección del cáncer de pulmón en estadios curables con cirugía, objetivo último y fundamental de este cribado, sigue sin ser aparente en un 30% a un 35% de todos los cánceres de pulmón detectados.

Sobrediagnóstico

El sobrediagnóstico puede definirse como la detección de cánceres que no progresarán para dar síntomas o causar la muerte y que, por tanto, no serían descubiertos sin cribado. Patológicamente, un cáncer sobrediagnosticado no puede diferenciarse de uno que amenaza la vida. Los datos disponibles indican que el cribado del cáncer de pulmón con TCBD causa un importante sobrediagnóstico, de un 18%⁶. Sin embargo, el sobrediagnóstico podría ser mayor, ya que la prueba de comparación en el NLST fue la Rx, que también produce sobrediagnóstico⁷. Es probable que este sea superior al 20%. Tales datos vienen reforzados por datos europeos, como por ejemplo el *Danish Lung Screening Trial*, que no observa beneficio en la mortalidad por cáncer de pulmón después de 10 años de seguimiento (5 años de cribado + 5 años de seguimiento, comparando con la práctica clínica habitual) y sí un aumento de la incidencia en el grupo de cribado con TCBD⁴.

Cánceres inducidos por radiación

La radiación recibida durante un programa de cribado con TCBD es alta. En el NLST se emplearon en torno a 1-1,5 mSv en cada TC. Sin embargo, cualquier resultado positivo implica la realización de una TC diagnóstica, con una dosis mucho mayor (7-8 mSv). Asumiendo que no hubiese ningún resultado positivo, los participantes en un cribado recibirían al menos 20 TCBD entre los 55 y los 74 años de edad. Los datos disponibles indican que uno de cada cuatro cribados son positivos, por lo que los participantes se someterían al menos a seis TC diagnósticas adicionales (probablemente más, pues el seguimiento radiológico de algunos nódulos positivos implica más de una TC de seguimiento). Se ha indicado que este cribado expondría a los participantes a una dosis de radiación superior a la recibida por los supervivientes de la bomba atómica o los trabajadores de plantas nucleares⁸. No hay que olvidar tampoco que la radiación produce cáncer y que el pulmón es un órgano radiosensible. Se ha estimado que el riesgo de cáncer pulmonar inducido por radiación es cercano al 1%, y que el cribado aumentaría un 1,8% la incidencia de cáncer de pulmón en los Estados Unidos⁹.

Coste y coste-beneficio

El uso de la TCBD como prueba de cribado es tremendamente costoso. El estudio de referencia, utilizando datos del NLST, indica que el coste por año de vida ajustado por la calidad (AVAC) de la TCBD es de 81.000 dólares (intervalo de confianza del 95%: 52.000-186.000)¹⁰. Para los ex fumadores, este coste se sitúa en 615.000 dólares, y para los fumadores en 41.000 dólares. El coste también es muy sensible al riesgo basal de cáncer de pulmón, a la edad de los participantes y al sexo, siendo tres veces más alto en los hombres que en las mujeres (46.000 frente a 147.000 dólares). En comparación con estas cifras, el coste por AVAC de la cesación tabáquica es mucho menor (1100-4500 dólares)¹¹. Es evidente el mayor beneficio de dejar de fumar (que no sólo reduce de manera inmediata el

riesgo de cáncer de pulmón, sino también el riesgo de otros cánceres y de enfermedades respiratorias y cardiovasculares).

Aspectos organizativos

Incluso asumiendo una hipotética efectividad del cribado del cáncer de pulmón, su implantación sistemática sería enormemente compleja. Existen dudas sobre los sujetos a incluir (paquetes-año, años de abstinencia, rango de edad...). El manejo de los falsos positivos saturaría los servicios de neumología, habría que lograr ponerse en contacto y asegurar la participación de los fumadores y ex fumadores «saludables», que en muchas ocasiones no están identificados en la historia clínica electrónica, y también habría que disponer de equipos de TCBD dedicados exclusivamente al cribado (con su personal asignado). Los costes organizativos serían muy altos, por no hablar de la particular estrategia de la organización a desarrollar para este cribado¹²; por ejemplo, cómo informar adecuadamente un falso positivo y su seguimiento radiológico hasta que se descarte la enfermedad. También hay dudas sobre el seguimiento radiológico de los resultados positivos¹³ y no existe una estrategia de seguimiento homogénea y consensuada para estos pacientes. Por otro lado, la incertidumbre con un positivo puede durar meses, al contrario que en otros cribados.

Líneas de investigación y conclusiones

Con el conocimiento actual, el cribado del cáncer de pulmón no ofrece un beneficio en términos de aumento de la supervivencia y reducción de la morbilidad, ni siquiera en grupos con mayor riesgo basal como son los sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{4,14}. Como positivo, se ha estimado que el cribado reduce las muertes por cáncer de pulmón de 21 a 18 por cada 1.000 sujetos sometidos a cribado, lo que es un modesto beneficio que porcentualmente supone un 16% en la reducción de las muertes. Como negativo, se producen sobrediagnóstico (al menos un 18%), cáncer inducido por radiación (de magnitud desconocida) y morbilidad innecesaria por el gran número de falsos positivos. Además, el NLST ha sido criticado por incluir sólo centros de excelencia (con una mortalidad quirúrgica cuatro veces menor que la habitual [1% frente a 4%]), incluir sólo un 25% de participantes mayores de 65 años, cuando el 75% de todos los casos son mayores de esa edad, y otra serie de limitaciones¹⁵. Sin embargo, sería ideal poder combinar los hallazgos de la TCBD con biomarcadores (aire exhalado o biopsia líquida) que permitieran diferenciar mejor los verdaderos positivos de los falsos positivos. Ante esta evidencia, sólo cabe recomendar prudencia a las sociedades científicas para que sean muy cautas en la promoción de este cribado, cuyo perjuicio supera al beneficio y además ocasiona un alto coste para el sistema sanitario y riesgos evidentes para un número elevadísimo de fumadores y ex fumadores que no tendrán cáncer pulmonar. Es más importante promover el abandono del tabaco y evitar el inicio de su consumo, en especial en la juventud. La prevalencia del consumo de tabaco era del 24% en 2012 según la Encuesta Nacional de Salud, y reducir dicha prevalencia o evitar el inicio del consumo en personas jóvenes es una medida con un gran coste-oportunidad al compararla con el cribado del cáncer de pulmón.

Editor responsable del artículo

Carlos Álvarez-Dardet.

Financiación

Ninguna.

Contribuciones de autoría

Todos los autores han contribuido igualmente a la concepción, la redacción y la preparación de la versión final del manuscrito, y se responsabilizan de su contenido.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al., National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395–409.
2. Pinsky PF, Church TR, Izmirlan G, et al. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer.* 2013;119:3976–83.
3. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, 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;191:1166–75.
4. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:542–51.
5. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol.* 2014;15:1332–41.
6. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med.* 2014;174:269–74.
7. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, et al. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:748–56.
8. McCunney RJ, Li J. Radiation risks in lung cancer screening programs: a comparison with nuclear industry workers and atomic bomb survivors. *Chest.* 2014;145:618–24.
9. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology.* 2004;231:440–5.
10. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2014;371:1793–802.
11. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update - Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015. (Consultado el 2/1/2016.) Disponible en: <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/index.html>
12. Ruano-Ravina A, Provencio-Pulla M, Fernández-Villar A. Lung cancer screening white paper: a slippery step forward. *Eur Respir J.* 2015;46:1519–20.
13. Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M. Lung cancer screening with low-dose CT: more questions than answers. *Lancet Oncol.* 2015;16:e3–4.
14. Young RP, Duan F, Chiles C, et al. Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial. The NLST-ACRIN cohort substudy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1060–7.
15. Ruano-Ravina A, Heleno B, Fernández-Villar A. Lung cancer screening with low-dose CT (LDCT), or when a public health intervention is beyond the patient's benefit. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69:99–100.