

CONSEJERÍA DE SALUD

Cribado selectivo del cáncer de pulmón con tomografía computarizada de tórax

Informe 3 / 2007

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía



Consejería de Salud
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de
Andalucía

Informe de evaluación

**Cribado selectivo del cáncer de
pulmón con tomografía
computarizada de tórax**

Sevilla, marzo 2007

Informe 3 / 2007



**Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)**

Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677

Email: etsa.csalud@juntadeandalucia.es

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Directora: Purificación Gálvez Daza

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autores: Aurora Llanos y Silvia Vidal.

Búsqueda documental: Antonio Romero Tabares

Revisor interno: Román Villegas Portero

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener ningún interés de tipo económico o personal que pueda influir en su juicio profesional en relación al objetivo de este documento.

Depósito Legal: SE-3352-07

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO	4
INTRODUCCIÓN.....	6
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS	35
ANEXOS.....	38

RESUMEN EJECUTIVO

Título: “Cribado selectivo del cáncer de pulmón con Tomografía Computarizada de tórax”.

Autores: Aurora Llanos y Silvia Vidal Serrano

Solicitado por: Secretaria General de Calidad y Modernización.

Fecha de inicio: Noviembre de 2006

Fecha de finalización: Enero de 2007

Introducción

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte de origen tumoral en el mundo occidental. El tabaco constituye el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón. Aunque la prevalencia de fumadores ha disminuido en toda Europa, todavía un 31% de la población europea fuma en la actualidad.

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, el cáncer de pulmón es una neoplasia agresiva con una supervivencia global a los 5 años de aproximadamente un 15%. Al diagnóstico, sólo un pequeño porcentaje de los casos con enfermedad localizada son subsidiarios de tratamiento quirúrgico y por tanto presentan posibilidad de curación.

Con el objetivo de detectar el mayor número de casos en estadios precoces surgen los programas de cribado en sujetos de alto riesgo. Los resultados de ensayos clínicos aleatorizados reportados en las últimas décadas mostraron que la radiografía de tórax combinada o no con la citología de esputo no disminuye la mortalidad por cáncer de pulmón. En los últimos años, los estudios de cribado están siendo realizados con tomografía computerizada (TC) de tórax dado que esta prueba ha demostrado un mayor rendimiento diagnóstico. Recientemente, fue publicado en la revista científica *The New England Journal of Medicine* un estudio que incluyó 31567 pacientes asintomáticos en un programa de cribado de cáncer de pulmón con TC de tórax y en el que se estimó a los 10 años una supervivencia de un 88%.

El objetivo de este estudio fue examinar la efectividad clínica del cribado del cáncer de pulmón con la TC de tórax en términos, principalmente, de reducción de la mortalidad.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática que actualiza una revisión sistemática previa publicada en la serie de monografías *Health Technology Assessment* (NHS R&D HTA Programme) en enero de 2006. Se consultaron las bases de datos MEDLINE y PreMEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y los principales organismos de evaluación de tecnologías sanitarias. Se incluyeron estudios de cualquier diseño sobre el cribado de cáncer de pulmón con TC torácico, incluyendo estudios de evaluación económica. La calidad metodológica fue evaluada por dos investigadores independientes

utilizando la lista de comprobación propuesta por National Institute for Health and Clinical Excellence y el Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Se recogieron resultados directos (supervivencia, mortalidad) e indirectos.

Resultados

Un total de 11 estudios sobre efectividad clínica y una evaluación económica fueron incluidos, además de la revisión sistemática inicial, que presentó alta calidad. Los estudios incluidos en la revisión inicial, como los incluidos en este informe, presentaron problemas metodológicos relacionados con la ausencia de grupo control, el insuficiente periodo de seguimiento, la representatividad de la muestra y la subjetividad del investigador. Sólo un trabajo calculó la mortalidad específica (1,6 por 1000 personas-año) y el estudio ELCAP estimó la supervivencia en el 88% a los 10 años (seguimiento entre 1-123 meses). En cuanto a resultados indirectos, la prevalencia e incidencia de sujetos con resultados positivos osciló entre 15-51% y 5,9-18%, respectivamente, confirmando el diagnóstico en el 1-12% de los casos (tasa de falsos positivos >88%). Tanto la prevalencia como la incidencia de cáncer fue inferior al 5%. El carcinoma de células no pequeñas fue el tipo histológico más frecuente y el cáncer fue detectado en estadio I en más del 53% de los pacientes. Los estudios de evaluación económica incluidos en la revisión de referencia y el incluido posteriormente se basaron en un modelo de Markov para analizar el cribado frente al no cribado. El coste incremental por año de vida ganado osciló entre 2.500-90.022\$, mientras que por años de vida ganado ajustado por calidad de vida fue de 19.500-2.322.700\$.

Conclusiones

Actualmente, no hay evidencia de que el cribado de cáncer de pulmón disminuya la mortalidad en sujetos asintomáticos con factores de riesgo ni de que sea un procedimiento costo-efectivo.

INTRODUCCIÓN

Cáncer de pulmón. Magnitud y relevancia

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte de origen tumoral en el mundo occidental^{1,2}.

En España, la incidencia anual de cáncer estimada para el periodo 1997-2000 fue de 162.000 casos, de los que 25.600 eran carcinomas colorrectales, el tumor más frecuente en términos absolutos, seguido en frecuencia por el cáncer de pulmón, con 18.800 casos nuevos anuales y por el cáncer de mama, con 15.979 casos². En el año 1998, la tasa de cáncer de pulmón ajustada por 100.000 habitantes (población estándar europea) fue de 79,13 en hombres y 7,16 en mujeres².

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, el cáncer de pulmón sigue siendo altamente letal. En el año 2000 fue responsable de 17.308 muertes en nuestro país. La supervivencia a los 5 años después del diagnóstico es de un 12% en hombres y de un 13% en mujeres, cifras comparables a la de otros países europeos³.

En España, la tasa ajustada de mortalidad por 100.000 habitantes para el cáncer de pulmón en el periodo 1996-2000 fue de 70,42 en hombres y de 6,24 en mujeres². Se observa un aumento en el número de muertes por cáncer de pulmón, siendo el porcentaje de cambio anual de la mortalidad entre 1975-2000 para hombres y mujeres de 2,11 y de 0,47, respectivamente. En Andalucía, en el 2002 se produjeron un total de 2.802 defunciones por esta causa en varones y 254 en mujeres, lo que representó el 28,4% y el 4,5% de la mortalidad por cáncer, respectivamente⁴.

Factores de riesgo

El tabaco constituye el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón. Se ha estimado que contribuye a la aparición del 80-90% de los casos en hombres y del 55%-80% en las mujeres⁵.

Aunque la prevalencia de fumadores ha disminuido en toda Europa, todavía un 31% de la población europea fuma en la actualidad. En España, según refleja la última Encuesta Nacional de Salud (1997) el 45% de los hombres y el 27% de las mujeres mayores de 15 años son fumadores. La misma Encuesta de Salud en 1987 mostraba un 55% de fumadores y un 23% de fumadoras², observándose, por tanto, una tendencia ascendente en el número de mujeres que fuman.

Tanto el número de cigarrillos fumados por día como el tiempo de exposición al tabaco constituyen los factores más importantes que establecen una correlación con el riesgo de enfermar. El riesgo de desarrollar cáncer disminuye a medida que aumenta el tiempo desde el consumo del último cigarrillo: una reducción del 34% en los primeros 10 años y la equiparación al riesgo de los no fumadores a los 30 años⁶.

Además, la exposición ocupacional a diferentes sustancias - como el arsénico, el asbesto, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc.-, explicaría el 18% de los casos en hombres y menos del 1% en las

mujeres². Las fibras de asbesto retenidas en el aparato respiratorio pueden inducir una variedad de enfermedades benignas y malignas de la pleura y el pulmón, siendo el cáncer de pulmón la neoplasia que con mayor frecuencia se relaciona con esta sustancia⁷. En un estudio transversal realizado en Barcelona atribuyeron en el 4% de los casos, el cáncer de pulmón a la exposición a asbesto⁸. Además, existe un efecto sinérgico entre el tabaco y el asbesto, multiplicando el riesgo de desarrollar este tumor⁷.

Clasificación del cáncer de pulmón

Los principales tipos histológicos de cáncer de pulmón se engloban dentro de los siguientes grupos⁶:

- *Carcinomas de células no pequeñas (CCNP) o no microcíticos*: suponen alrededor del 83% de todos los cánceres de pulmón. Dentro de este grupo se encuentran el carcinoma escamoso o epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. El adenocarcinoma es el tumor que menos se asocia al tabaco, generalmente de localización periférica en el pulmón y más frecuente en mujeres. Clásicamente, el tipo histológico más frecuente ha sido el carcinoma escamoso, sin embargo, esta tendencia se está modificando, de modo que en EE.UU. la histología más frecuente es el adenocarcinoma^{9,10}. La supervivencia de los sujetos afectados de estos tumores varía de forma considerable según el estadio clínico tumoral en el momento del diagnóstico. Las cifras de supervivencia a los 5 años en los pacientes con la enfermedad en estadio IA oscilan entre 60-70%. Sin embargo, la supervivencia es menor al 10% en tumores en estadio III. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los tumores están en estadio avanzado, lo que impide la resección quirúrgica y disminuye la posibilidad de curación.
- *Carcinomas de células pequeñas o microcíticos*: este tipo de cáncer es responsable de entre 15% y 20% de todos los cánceres del pulmón. Es de crecimiento rápido con tendencia a la diseminación, por lo que en raras ocasiones se puede tratar con cirugía. En nuestro país, más de la mitad de los casos están diseminados en el momento del diagnóstico¹¹.

Tratamiento

La principal esperanza para alcanzar tratamientos curativos es la resección quirúrgica del tumor detectado en estadios precoces, antes de que se produzca la invasión local o la extensión a distancia de la enfermedad. Actualmente, en España acceden a la cirugía entre un 15 y 20% de los casos diagnosticados¹¹. Por ello, uno de los factores pronósticos más importantes es el estadio tumoral en el momento del diagnóstico. De este modo, los individuos en estadios localizados serían los que se beneficiarían de la identificación tumoral precoz gracias al programa de cribado.

Pruebas de imagen en el cribado de cáncer de pulmón

La radiografía de tórax es la prueba de imagen más utilizada para la investigación de la enfermedad respiratoria. Sin embargo, cuenta con una baja sensibilidad para la detección de nódulos pulmonares, no siendo capaz de detectar el 50% de los nódulos de entre 6 y 10 mm⁶. La introducción de la tomografía computarizada (TC) de tórax aumentó la sensibilidad de detección de estas lesiones⁷, permitiendo la identificación de nódulos de pequeño tamaño⁷ (1-2 mm). Según un estudio en el que se evaluó la sensibilidad de la TC para la detección de nódulos pulmonares versus la exploración quirúrgica y el análisis histológico, la TC consiguió identificar el 100% de los nódulos pulmonares de tamaño superior a 10 mm, el 95% de los mayores de 5 mm y el 66% de aquellos con tamaño igual o inferior a 5 mm¹².

La TC cuenta con limitaciones referidas a la infraestructura necesaria para su incorporación en los programas de cribado, entre las que se encuentra su alto coste y la necesidad de personal altamente cualificado para la interpretación del gran volumen de datos producidos, así como las derivadas de la producción de efectos adversos secundarios a la administración de contrastes iodados (TC de alta resolución) y, fundamentalmente, de los potenciales daños asociados a la exposición a radiación. El riesgo estimado de desarrollar cáncer atribuible a la radiación recibida de las exploraciones diagnósticas durante la vida de un sujeto es alrededor de 0,6-1,8%. Por ello, es prioritario obtener un diagnóstico radiológico con la aplicación de la menor dosis razonablemente posible. Actualmente, la media de dosis efectiva para la realización de una TC torácica helicoidal estándar es de 8 mSv, mientras que la dosis de una radiografía convencional y de una mamografía es de aproximadamente 0,1 mSv y 0,4 mSv, respectivamente⁶. Para minimizar la dosis de radiación administrada, se han desarrollado dispositivos que disminuyen la corriente del tubo desde 140-400 mA hasta 20-140 mA, permitiendo dosis de radiación marcadamente inferiores (0,3-0,6 mSv)^{6,7}.

Programa de cribado

La meta final del programa de cribado es la disminución de la mortalidad específica gracias a la identificación del mayor número de sujetos a los que se les pueda ofrecer la posibilidad de tratamiento quirúrgico. En el cribado de cáncer de pulmón, un aumento de la detección de tumores en estadio I, momento en el que presenta mejores tasas de curación, significaría, de manera teórica, una disminución de la mortalidad de la enfermedad.

La evaluación de la efectividad del programa de cribado con TC no estriba sólo en la mejora en cuanto a la disminución de la mortalidad específica por cáncer de pulmón. En su valoración también deben considerarse aspectos relacionados con la forma en la que se realice el programa de cribado en su totalidad, el manejo de los resultados positivos, la proporción de sujetos con resultados anormales, de sujetos con cáncer de pulmón en estadio I, así como la supervivencia entre los diagnosticados mediante cribado, el impacto que supondría la implantación del programa en los servicios sanitarios, la calidad de vida de los participantes en el cribado y los efectos secundarios derivados del mismo.

Los criterios clásicos que debe reunir una enfermedad para que pueda ser incluida en un programa de cribado son los recogidos en el decálogo de Wilson-Junger¹³.

1. La enfermedad a detectar debe ser potencialmente grave.
2. Su historia natural debe ser conocida.
3. Debe disponer de medios efectivos para su diagnóstico.
4. Debe resultar detectable en su fase inicial (preclínica).
5. Debe existir una prueba válida, es decir, cuyos índices de sensibilidad y especificidad sean superiores al 80%.
6. Dicha prueba debe ser aceptable para la población.
7. Debe definirse claramente a quién se considera enfermo.
8. Debe existir un tratamiento para los casos detectados que sea más efectivo que el tratamiento habitual de la enfermedad.
9. El coste de la detección no ha de ser desproporcionado en relación con el gasto sanitario global.
10. Hay que asegurar la continuidad en el tiempo de la aplicación de la prueba de cribado.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de pulmón constituye un importante problema de salud pública ya que continúa siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en la unión Europea. La detección precoz de esta enfermedad, previa a la invasión local y a la diseminación a distancia, permitiría la aplicación del tratamiento quirúrgico pudiendo prolongar la supervivencia en estos pacientes⁶.

A raíz de la publicación en la revista científica *The New England Journal of Medicine*¹⁴, de un artículo que presenta los resultados de un programa de cribado con TC torácico para la detección del cáncer de pulmón, se planteó la conveniencia de elaborar una revisión sistemática de la literatura que permita la valoración de la efectividad clínica y el coste-efectividad de dicha intervención en términos de disminución de la mortalidad, prolongación de la supervivencia, detección precoz de la enfermedad e impacto en la calidad de vida de la población. Para ello, y tomando como punto de partida la revisión sistemática publicada en la serie de monografías *Health Technology Assessment* comisionado por NHS R&D HTA Programme (HTA)⁶ en enero de 2006, se procedió a la actualización de la misma.

Con todo ello se intentó dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es el programa de cribado del cáncer de pulmón mediante el uso la TC de tórax efectivo en términos de disminución de la mortalidad específica por cáncer de pulmón?.

Los objetivos principales del estudio fueron:

- Examinar la efectividad clínica del cribado del cáncer de pulmón con la TC de tórax en la disminución de la mortalidad.
- Aportar información sobre el coste efectividad de los programas de cribado de cáncer de pulmón con TC.

Los objetivos secundarios fueron:

- Describir la proporción de tumores detectados en estadio I y su porcentaje de reseccabilidad.
- Describir los efectos adversos derivados del programa de cribado.
- Describir el impacto del programa de cribado en términos de calidad de vida y satisfacción.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una primera búsqueda bibliográfica exploratoria con el objetivo de identificar revisiones sistemáticas o estudios de evaluación económica, combinando las palabras clave “lung cancer”, “mass screening” y “computer assisted tomography”. Se localizó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias de buena calidad publicado en *Health Technology Assessment* (NHS R&D HTA Programm)⁶ en enero de 2006 que contenía estudios entre los años 1999 y 2005.

Estrategia de búsqueda

Este documento se tomó como referencia y se llevó a cabo una actualización del tema mediante una nueva búsqueda bibliográfica, tomando como inicio del periodo la fecha de finalización de la misma (enero de 2005). Se consultó la base de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD: DARE, NHS EED y HTA) y las bases de datos biomédicas de MEDLINE y PreMEDLINE, EMBASE y The Cochrane Library. Otras fuentes bibliográficas utilizadas fueron:

- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INHATA) y otros organismos o instituciones relacionadas con la evaluación de tecnologías no pertenecientes a INAHTA.
- The Technology Evaluation Center (TEC)
- Badolier
- ISI Proceedings
- Sociedades Científicas
- ReFeR (Research Register)
- National Research Register (United Kingdom's National Health Service)

Por último, se realizó una revisión secundaria de la bibliografía en la literatura relevante recuperada.

En el Anexo I se detalla las principales fuentes de información consultadas y la estrategia de búsqueda desarrollada.

Selección de los estudios

Los estudios incluidos cumplían los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los estudios que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- *Población*: sujetos adultos asintomáticos con riesgo de desarrollar cáncer de pulmón: fumadores/exfumadores, fumadores pasivos y expuestos a sustancias cancerígenas.
- *Intervención*: cribado con TC torácica
- *Resultados*: al menos uno de los siguientes:
 - Mortalidad global
 - Mortalidad por cáncer de pulmón
 - Supervivencia
 - Incidencia y/o prevalencia de cáncer de pulmón
 - Estadio en el momento del diagnóstico
 - Porcentaje de resección
 - Efectos adversos del programa de cribado (radiación y otros derivados de la realización de otras pruebas en los casos positivos)
 - Mortalidad postoperatoria
 - Resultados de coste-efectividad de la intervención
 - Calidad de vida
 - Satisfacción del paciente
 - Cumplimiento y adherencia al programa de cribado

Los resultados se completaron, cuando fue posible, con datos sobre rendimiento diagnóstico de la prueba siempre que además el estudio ofreciera datos sobre algunos de los resultados anteriores.

- *Diseño*: revisiones sistemáticas, estudios de evaluación económica, informes de evaluación, ensayos clínicos y estudios observacionales.
- *Idioma*: inglés, español, francés, italiano y portugués.

Criterios de exclusión:

- Estudios realizados en animales o ex vivo.
- Estudios que utilizan la TC para otros usos que no fueran el cribado de cáncer de pulmón.
- Evaluación de modelos matemáticos o sistemas informáticos de ayuda al diagnóstica (CAD).
- Evaluación de algoritmos o protocolos diagnósticos.

- Único resultado relacionado con el rendimiento diagnóstico de la tecnología (sensibilidad, especificidad, valor predictivo).
- Único resultado relacionado con el patrón histológico, genético o molecular.

Una vez extraídos los datos, se procedió a la síntesis cualitativa de los resultados extraídos de los estudios recuperados para dar respuesta a los objetivos marcados.

La calidad de los estudios fue evaluada por dos investigadoras (SVS y ALLM) independientes, resolviendo las discrepancias por consenso.

La evaluación de la calidad de los estudios se realizó utilizando para las revisiones sistemáticas, la lista de comprobación realizada por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁵ y para los estudios originales la lista propuesta por el Centre for Reviews and Dissemination (CRD)¹⁶.

RESULTADOS

1. RESULTADO DE LA BÚSQUEDA

La búsqueda de literatura científica realizada en las bases de datos consultadas localizó un total de 208 referencias y/o resúmenes, quedando 124 tras eliminar los duplicados. De éstos se seleccionaron a texto completo 25 documentos, de los cuales finalmente se incluyeron un total de 13. Los documentos seleccionados fueron 1 revisión sistemática y 12 estudios originales, 11 sobre efectividad y 1 sobre evaluación económica.

Los causas de exclusión de los estudios no incluidos se especifican en el Anexo II.

2. EFECTIVIDAD DEL PROGRAMA DE CRIBADO CÁNCER DE PULMÓN

2.1.-REVISIÓN SISTEMÁTICA

La revisión sistemática publicada en la serie de monografías *Health Technology Assessment* comisionado por NHS R&D HTA Programme (HTA)⁶ en 2006 estudió la efectividad clínica y el coste-efectividad del cribado de cáncer de pulmón con TC. La calidad de la revisión fue muy buena. El estudio formuló adecuadamente la pregunta de investigación, realizó una detallada descripción de la metodología utilizada, la búsqueda bibliográfica fue exhaustiva y rigurosa para la identificación de los estudios relevantes, los estudios recuperados fueron evaluados en función de su calidad metodológica además de presentar homogeneidad entre ellos, permitiendo una combinación razonable de los resultados.

Búsqueda

En esta revisión se incluyeron 12 artículos y 2 revisiones sistemáticas que evaluaron la TC torácica en el cribado de cáncer de pulmón. Se identificaron 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). En uno de ellos se usó como grupo de comparación el cribado con radiografía de tórax. Sin embargo, sólo se incluyó en el análisis los resultados obtenidos con la TC ya que la radiografía de tórax no se ha mostrado como método efectivo en el cribado de cáncer de pulmón.

Población

La población estuvo compuesta por sujetos mayores de 40 años, con historia de al menos 10 “paquetes-años” (una media de un paquete de 20 cigarrillos cada día durante 10 años). Los dos ensayos clínicos limitaron su población a aquellos sujetos con historia de más de 30 “paquetes-año”. El tiempo desde que dejaron de fumar se incorporó en 3 de los estudios

restringiendo el cribado a aquellos que fueron fumadores los 10 años previos. Además, algunos estudios incluyeron otros grupos de riesgo, como son pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y sujetos expuestos a sustancias que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (asbesto, silicio, radiación y cromo).

Intervención

Los estudios usaron distintos modelos de TC helicoidal con dosis de radiación, estimada en dos estudios, de 0,6 mSv para hombres y 1,1 mSv para mujeres. Todos excepto uno de los estudios utilizaron protocolos de baja dosis con TC de 120-140 kVp, corriente del tubo de 25-60 mA y pitch de 2:1.

Aunque hubo heterogeneidad en la definición de los resultados positivos, en la mayoría de los estudios se basó en la detección de un nódulo no calcificado. El seguimiento de los resultados positivos se realizó en la mayoría de los estudios siguiendo un mismo protocolo. Los nódulos pequeños se siguieron mediante imagen para detectar su crecimiento y los nódulos de mayor tamaño o en los que se demostró crecimiento se biopsiaron, se resecaron o se siguieron con TC alta resolución o con tomografía por emisión de positrones (PET).

Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión

Las principales limitaciones metodológicas encontradas relacionadas con la interpretación de los resultados fueron:

- Ninguno de los estudios recogió información sobre la representatividad de la muestra. Todas las muestras se obtuvieron en base a participantes voluntarios. Es difícil interpretar cómo esos sujetos representan a la población a la que se le ofrece el programa de cribado.
- La duración del seguimiento estuvo limitado en la mayoría de los estudios, con pocos datos presentados más allá de 2 años.
- Ausencia de grupo control en la mayoría de los estudios, lo cual no permite la determinación del impacto del programa de cribado en el cáncer de pulmón y las cifras de mortalidad total en comparación con la no realización de cribado.
- Muchos estudios recogieron sólo resultados intermedios anuales.
- En algunos estudios, la recogida de las pérdidas fue pobre y de forma similar, el seguimiento de los pacientes con cribado positivo no siempre fue completo o adecuado.

Principales resultados

Existen importantes variaciones entre los estudios en relación a la proporción de pacientes con resultados positivos obtenidos en la TC y las cifras de cáncer de pulmón detectado. Esta diferencia puede explicarse por las diferentes definiciones que se hacen para considerar un resultado como positivo. Por ello, debemos resaltar la necesidad de ser cautos a la hora de generalizar los resultados a la población española.

El rango de resultados positivos en el primer TC fue de 5,1% al 51%, mientras que en las sucesivas exploraciones fue inferior (entre 3% y 11,5%). Sin embargo, la prevalencia de cáncer confirmado fue inferior al 1%. Las cifras de incidencia oscilaron entre 0,07 y 1%. Como consecuencia de estos resultados, las cifras de falsos positivos fue alta, oscilando entre el 68% y el 98,2%. Esto implica que un alto número de participantes se sometieron a una mayor investigación de los hallazgos obtenidos, lo que conllevó a la realización de una TC o incluso una biopsia.

Tanto el examen inicial (prevalente) como los realizados durante el programa de cribado (incidente) identificaron más cánceres en estadio I (entre el 53% y el 100% en el primer caso y el 71% y 100% en el segundo), que los identificados por la literatura en ausencia de los programas de cribado¹⁷. Las cifras de resección fueron mayores del 80% en la mayoría de los estudios.

La mayor parte de los cánceres detectados mediante cribado fueron de células no pequeñas (96%). El adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente, recogido en 9 de los 12 estudios (33-94%). En cuanto al tipo detectado mediante sucesivos cribados (incidencia), los cánceres de células pequeñas representaron una pequeña parte del total (2,3%).

Los estudios que incluyeron población no fumadora identificaron cifras de cáncer similares entre fumadores y no fumadores. En los no fumadores, el adenocarcinoma bien diferenciado fue significativamente más frecuente que en los fumadores (90% y 48%, respectivamente). La frecuencia de estos tumores de crecimiento lento disminuye en las exploraciones sucesivas.

Sólo un estudio recogió la supervivencia a los 5 años, con un 76,2% de personas que sobrevivieron con cáncer detectado al inicio y 64,9% de supervivientes con cánceres incidentes. En uno de los estudios con pacientes con exposición ocupacional, la supervivencia fue particularmente baja, donde los pacientes no sobrevivieron más de 2 años. Ninguno de los estudios recogió las cifras de mortalidad específica. En la mayor parte de las ocasiones, debido al corto periodo de seguimiento.

Los efectos adversos estuvieron escasamente recogidos en los estudios recuperados.

La conclusión a la que se llegó en este documento fue que, hasta el momento de su publicación, la evidencia de la que se dispone sobre el cribado del cáncer de pulmón con TC es insuficiente para demostrar la efectividad clínica en términos de reducción de la mortalidad. El desarrollo de estudios no controlados puede ser de utilidad para proporcionar un mejor conocimiento de la historia natural del cribado con TC en la detección de nódulos no calcificados y cáncer de pulmón. Sin embargo, para demostrar una reducción en la mortalidad sería necesaria la evidencia derivada de ensayos clínicos aleatorizados.

2.2.- ESTUDIOS ORIGINALES

Descripción de los estudios

Población

Todos los estudios analizados sobre efectividad del cribado en el cáncer de pulmón fueron serie de casos excepto un ECA (*Gohagan et al.*²²).

Los criterios de inclusión y exclusión, así como las características de la población se describieron claramente en todos los estudios. Los participantes fueron sujetos asintomáticos voluntarios seleccionados en base a la edad, hábito tabáquico y capacidad para soportar la cirugía. Los participantes más jóvenes fueron sujetos de 40 años^{14,18,19}.

En relación al hábito tabáquico, se restringió la población a sujetos fumadores o ex fumadores. El número de paquetes-año considerado para entrar en los estudios varió entre 10, 20 y 30. Cuatro estudios limitaron la población a aquellos sujetos que dejaron de fumar en los 10 años previos al inicio del programa^{17,19,22,23} y un estudio incluyó a sujetos fumadores hasta la edad de 45 años²¹. El estudio ELCAP¹⁴ fue el único que incluyó a sujetos considerados como fumadores pasivos, aunque no se especificó el número límite de paquetes/año en la población fumadora. Otro estudio incluyó además a sujetos no fumadores²⁴.

La mayoría de los trabajos excluyeron sujetos con enfermedades crónicas (otros tumores, enfermedad severa con expectativa de vida menor a 5 años) o con otras contraindicaciones a la cirugía. *Gohagan et al.*²² además excluyó a aquellos sujetos sometidos a una TC torácica en los últimos 24 meses, con antecedentes de extirpación de una parte o de todo el pulmón o que hubiesen participado en otros programas de cribado o prevención de cáncer.

Dos estudios incluyeron otros grupos de riesgo como son los sujetos con antecedente de exposición laboral (con o sin antecedente de hábito tabáquico)^{7,14}. Uno de ellos⁷ incluyó sólo individuos expuestos a asbesto y el otro¹⁴ los expuestos a distintas sustancias (asbesto, berilio, uranio o radón). Este último no aporta datos sobre supervivencia en este grupo de riesgo específico.

Intervención

Los modelos de TC helicoidal utilizados en cada estudio fueron en general correctamente descritos. Los equipos tuvieron entre 1 y 4 detectores capaces de realizar cortes de entre 1,25 y 10 mm de grosor con un intervalo de reconstrucción de entre 3,75 y 5 -mm, pitch de 1,5 a 2, con un tiempo de rotación de 0,8 segundos a una velocidad de desplazamiento de la mesa de 30 mm por rotación (37,5 mm/seg) con corriente del tubo de 20-40 mA-50 efectivos a 120 kVp-140. Algunos protocolos utilizaron niveles bajos de radiación, con dosis efectiva de 0,65mSv^{1,17-19,21}. La TC de alta resolución (TCAR) fue utilizada en varios estudios^{7,18}.

En el estudio que evaluó la exposición a asbesto, los pacientes fumadores menores de 70 años fueron examinados con TCAR y TC sin

contraste de baja radiación⁷. En el primer caso, los parámetros fueron: cortes de 1mm de grosor con intervalo de reconstrucción de 3 cm, con corriente del tubo de 100-111 mA efectivos a 130-140 kV. En la TC sin contraste, el grosor del corte fue de 10 mm con una velocidad de desplazamiento de la mesa de 15-20 mm, 36-110 mA efectivos a 110-120 kV.

La duración de la adquisición de datos no fue bien registrada pero duró entre 1 y 2 respiraciones.

Definición y seguimiento de un resultado positivo

La detección con TC torácica de uno o más nódulos no calcificados se consideró un resultado positivo en 6 de los estudios^{1,18,20,21,23,24}. El resto de estudios consideran, además, lesiones nodulares en vidrio esmerilado. En los estudios ELCAP¹⁴ y Shaham *et al.*¹⁹, los criterios de positividad considerados fueron distintos para el estudio basal y para el cribado anual. En el basal, se consideraron positivos aquellos nódulos no calcificados sólidos con un diámetro mayor de 4 mm, no sólidos de diámetro mayor de 7 mm y lesiones endobronquiales. En el cribado anual se consideró como positivo cualquier nódulo. Un estudio clasificó como positivas imágenes de 1 a 6 nódulos de cualquier tamaño, la presencia de más de 6 nódulos se consideró como representativo de enfermedad difusa¹⁷.

El ensayo clínico definió como imágenes positivas aquellos nódulos mayores de 3 mm, los nódulos no calcificados espiculados menores de 4 mm, la opacidad en vidrio esmerilado local y las lesiones endobronquiales²². En el estudio con población expuesta al asbesto⁷, se consideró como hallazgo sospechoso de cáncer de pulmón aquellos nódulos no calcificados o sin grasa, independientemente de su tamaño y todos de los diámetro superior a 20 mm.

Los protocolos de seguimiento de los resultados positivos fueron heterogéneos. Algunos de los estudios aplican pautas de seguimiento personalizadas no explicitadas en el texto^{7,17,18,22}. Otro estudio utilizó diferentes pautas de seguimiento en función de si los resultados positivos se detectaron en la TC inicial o en los cribados anuales¹⁹. Novello *et al.*²³, establecieron la probabilidad de malignidad en función del tamaño y densidad de la lesión, que determinó el protocolo de actuación en cada caso.

Los nódulos de diámetro menor a 4-5 mm fueron evaluaron mediante imagen (fundamentalmente TC y/o TCAR) a los 3, 6, 12 ó 24 meses para detectar su crecimiento. El número de exploraciones varió en función del tamaño del nódulo. Tres estudios^{1,18,24} realizaron exploraciones periódicas de las lesiones indeterminadas de 10 mm. Uno de ellos utilizó para el estudio de seguimiento la TC multicorte de entre 8 y 16 coronas de detectores.

Los nódulos de mayor tamaño o en los que se demostró crecimiento se investigaron de forma inmediata mediante PET, TC (TC, TCAR o multicorte) y/o biopsia o resección. En un estudio⁷ las lesiones sospechosas de cáncer eran reexaminadas mediante cortes más finos en la reconstrucción de las imágenes de la TC (3 mm). La indicación de biopsia inmediata de nódulos positivos dependió fundamentalmente del tamaño de la lesión, que osciló entre 6 y 20 mm, según los diferentes

protocolos, aunque lo más frecuente fue la recomendación de biopsia en los mayores de 10 mm.

En el trabajo español, las lesiones se siguieron con PET con análogo de la glucosa F-18 Fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), prueba de imagen no invasiva para el diagnóstico de nódulos pulmonares que podría ser útil para evitar la realización de biopsias en lesiones benignas. En caso positivo se realizó biopsia percutánea o intraoperatoria. Si el resultado fue negativo se realizó una TC a los 3 meses¹⁸.

En tres de los estudios los nódulos mayores de 5 ó 15 mm fueron tratados inicialmente con antibióticos para descartar nódulos inflamatorios. Al mes, si la prueba de imagen continuaba siendo positiva, se realizaba seguimiento con TCAR, PET o biopsia dependiendo del tamaño del nódulo^{1,14,19}.

El Anexo III incluye la Tabla 1 en la que se resumen las características y los principales resultados de los estudios originales de efectividad clínica incluidos y la Tabla 2 en la que se exponen los resultados de los parámetros relacionados con el rendimiento diagnóstico de la TC.

Calidad de los estudios

Los principales problemas metodológicos encontrados en los estudios evaluados fueron los siguientes:

- *Diseño descriptivo*: todos los estudios excepto un ECA son series de casos. Este tipo de diseño se sitúa en el nivel más bajo en la gradación de la evidencia. Aunque son muy útiles para formular hipótesis, no son adecuados para evaluar o testar la presencia de una asociación estadística.
- *Ausencia de grupo control*: la principal debilidad metodológica de los estudios de seguimiento de series de casos radica en la ausencia de grupo control. Sólo dos artículos contaron con grupo control. Uno de ellos fue un ECA²², aunque el método de aleatorización no se describió adecuadamente, y el otro utilizó un grupo control histórico¹⁷. Este último trabajo presentó limitaciones relacionadas con la comparabilidad de los grupos debido a sus diferencias tanto en las características de la población como en las intervenciones realizadas, con el pequeño tamaño muestral y con el insuficiente poder estadístico para sacar conclusiones definitivas.
- *Insuficiente periodo de seguimiento*: la mayoría de los estudios tuvieron un periodo de seguimiento corto (entre 1 y 5 años) que dificultó el establecimiento de cifras definitivas de mortalidad en los pacientes sometidos a la detección precoz del cáncer de pulmón. En dos estudios con diseño transversal sólo se realizan mediciones basales^{7,20}.
- *Representatividad de la muestra*: sólo un estudio aportó detalles sobre el cálculo del tamaño muestral¹⁷. Además, los participantes en el programa de cribado fueron voluntarios, lo que introduce el sesgo de participación al ser un grupo de sujetos con pronóstico, a priori, favorable. El grado de interés o motivación que puede tener un sujeto

que participa voluntariamente en una investigación puede diferir sensiblemente en relación con otros sujetos.

- *Insuficiente número de pacientes estudiados:* el número de sujetos incluidos fue reducido en varios estudios, hecho que impide alcanzar poder estadístico suficiente para establecer las conclusiones^{1,21}.
- *Subjetividad del investigador:* limitación hallada tanto en los resultados referidos a la evaluación de la prueba de cribado como en el seguimiento de los pacientes con cribado positivo. En este sentido, sólo un estudio señala el cegamiento de los radiólogos a los datos médicos de los participantes⁷.

Teniendo en cuenta la limitación que supone el desarrollo de estudios descriptivos de series de casos para establecer la efectividad de un programa de cribado, la calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada mediante la escala propuesta por el Centre for Reviews and Dissemination (CRD)¹⁶ (Anexo IV).

Principales resultados del programa de cribado

Resultados directos

Calidad de vida

Ninguno de los estudios analizados publica resultados relacionados con la calidad de vida de los participantes en el programa de cribado o en aquellos pacientes en los que se procedió a una mayor investigación o a cirugía. Tampoco se han encontrado datos sobre el impacto de los resultados positivos o negativos en la calidad de vida.

Sólo un estudio especula sobre el impacto que puede tener la alta cifra de resultados positivos iniciales en términos de ansiedad y de sentimiento de enfermedad en los pacientes con lesiones incidentales⁷. Dos estudios recogieron el número de pacientes en los que el diagnóstico no se consiguió confirmar tras ser intervenidos quirúrgicamente^{17,21}.

Supervivencia

La supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón dentro de un programa de cribado sólo fue calculado en el estudio ELCAP¹⁴. En éste, la supervivencia a los 10 años se estimó mediante la curva Kaplan-Meier. La supervivencia estimada fue de un 80% para todos los pacientes con cáncer de pulmón, de un 88% para los pacientes diagnosticados en estadio I y de un 92% para los pacientes intervenidos en el primer mes desde el diagnóstico.

En la mayoría de los estudios, el periodo de seguimiento fue corto (menos de 4 años), lo que no permitió la exposición de estos resultados. El periodo máximo de seguimiento en el estudio ELCAP¹⁴ fue de 10 años (mediana de 3 años; rango entre 1-123 meses).

Shaham *et al.*¹⁹ mostraron que el 75% de pacientes en los que se detectó cáncer de pulmón en la primera TC vivieron sin recurrencia de la

enfermedad en un periodo de entre 13 y 62 meses. Uno de los dos tumores incidentes registrados no presentó recidivas a los 37 meses de seguimiento.

Mortalidad

Sólo uno de los estudios recogió datos de mortalidad específica por cáncer de pulmón con cifras de 1,6 por 1000 personas-año¹⁷.

El estudio ELCAP¹⁴, reportó 75 fallecimientos de los 485 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón. Dos de las muertes se produjeron a las 4 semanas de la intervención quirúrgica, estimando los autores una mortalidad operatoria de un 0,5%.

Resultados Intermedios

Resultados positivos

El porcentaje de sujetos que dieron resultados positivos en el primer TC osciló entre el 12% y el 51,3% con respecto al total de participantes en el programa de cribado. La incidencia de resultados positivos al final del seguimiento fue recogida en cuatro estudios^{14,17,21,22} obteniendo porcentajes entre 1 y 55.

Picozzi *et al.*¹ y Novello *et al.*²³ obtuvieron cifras de resultados positivos incidentes en el primer año de seguimiento de 5,9% y 18%, respectivamente y de 5,3% y 12% en el año siguiente. Dos estudios, únicamente aportan el porcentaje de resultados positivos totales^{21,24}.

Dos estudios recogieron un 24% y un 31,9% de resultados positivos cuando se contabilizaron todos los nódulos sin límite de tamaño. Al considerar sólo las lesiones de tamaño mayor de 4 mm, los porcentajes disminuyeron a 12 y 14,4%, respectivamente^{18,19}.

Investigaciones y seguimiento

El seguimiento de las pruebas positivas varió entre los estudios. En general, las lesiones positivas con alta sospecha de malignidad o aquellas en las que se observó un aumento del tamaño se les realizaba una biopsia. Entre un 2,1% y un 16% de las lesiones positivas fueron biopsiadas. En un estudio, la biopsia no fue incluida en el protocolo de seguimiento²³. En el estudio de Vierikko *et al.*⁷, se realizaron intervenciones invasivas en el 20,9% de los pacientes con resultados positivos. Dos trabajos confirmaron la benignidad de un 25% y un 8 % de las lesiones biopsiadas^{1,14}.

Prevalencia e incidencia de cáncer de pulmón

La prevalencia de cáncer de pulmón (se incluyen también aquellas lesiones detectadas posteriormente pero ya presentes en la TC inicial) osciló en los estudios analizados entre un 0,2% y un 5%.

La incidencia de cáncer de pulmón (excluyendo a los intervalos tumorales) varió según los estudios entre un 0,2% y un 2,2%. En el estudio de Picozzi *et al.*¹, los casos incidentes en el primer año fueron de un 2,2%

y en el del segundo año 2,4%. Novello *et al.*²³ obtuvo una incidencia del 0,6% tanto en el primer como en el segundo año.

En el estudio transversal de Stephenson *et al.*²⁰, el porcentaje total de casos con cáncer pulmón respecto a la población cribada fue de 33,3.

El porcentaje de casos con diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón en relación al total de resultados positivos en la TC osciló entre 1 y 12,1. En el estudio realizado con población expuesta al asbesto⁷ este porcentaje fue de 5,8.

Histología

La mayoría de los cánceres detectados en el cribado basal fueron carcinomas de células no pequeña, representado entre un 81,8% y un 100%.

En los cribados sucesivos, el carcinoma de células pequeñas no estaba representado o se diagnosticó como máximo en un 12,5% del total.

En el estudio de MacRedmond *et al.*²¹, con 2 casos de cáncer incidente, el porcentaje de CCNP fue menor (50%) y con 3 casos de cáncer prevalente el porcentaje de CCP fue mayor de 33,3.

El adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente en la mayoría de los estudios que recogen esta variable, oscilando el porcentaje entre 50 y 63,2. En el estudio ELCAP¹⁴, el adenocarcinoma supuso el 71,3% de los tumores detectados en estadio I. En el estudio realizado en expuestos al asbesto, el 40% de los cánceres confirmados fueron adenocarcinomas⁷.

El número de cánceres detectados en el intervalo tumoral fue recogido en cuatro estudios^{14,17,22,23} que usaron protocolos anuales de cribado y osciló entre 1 y 5.

Por último, dos estudios no proporcionaron información clara sobre el tipo histológico de los cánceres^{1,21}.

Estadio tumoral

Entre el 53% y el 100% de los carcinomas de células no pequeñas prevalentes y entre el 61% y el 100% de los incidentes se identificaron en estadio I. Sólo un estudio diagnosticó un mayor porcentaje de CCNP en estadio avanzado (66,7%) que en estadio inicial en el TC basal²⁴.

En tres estudios, el porcentaje de tumores incidentes en estadio I fue superior a los recogidos en el cribado inicial^{19,23,24}. En el estudio ELCAP¹⁴ este porcentaje fue similar mientras que en el trabajo de Chong *et al.*²⁴ los casos prevalentes fueron más frecuentemente detectados en estadio I que los incidentes.

Tumores resecables

La información sobre el porcentaje de tumores resecables fue aportado por seis de los estudios. Entre un 50% y 91,7% de los tumores detectados en el cribado basal fueron resecados. Únicamente tres de los trabajos describen el tipo de resección quirúrgica efectuada^{14,19,24}.

Exactitud de los resultados del test

Una de las dificultades para estimar la exactitud del test es la ausencia de un *gold estándar*. Sin embargo, los casos verdaderos de cáncer de pulmón se confirmaron mediante biopsia o cirugía o, en algunos casos, en base a los detalles encontrados en la TC con contraste (donde no fue posible la toma de muestra mediante biopsia) o el PET.

Los resultados verdaderos negativos sólo pudieron confirmarse mediante la ausencia de presentación de la enfermedad durante un periodo de tiempo. Cuando se registraron cánceres en el intervalo tumoral, fue difícil precisar si se trataron de resultados falsos negativos o tumores de rápido crecimiento. Ante la falta de información sobre el número de falsos negativos, el cálculo de la sensibilidad y los valores predictivos negativos (VPN) resultó imposible.

El programa de cribado de cáncer de pulmón con TC de tórax contó con una alta tasa de falsos positivos, que osciló entre el 87,9% y el 99%. El valor predictivo positivo (VPP) fue pobre, entre 4 y 12,1%.

Un estudio recogió los parámetros de rendimiento diagnóstico de la FDG-PET, prueba realizada en 23 pacientes para la evaluación de los nódulos positivos iguales o mayores de 10 mm o aquellos con crecimiento de más de 7 mm. La sensibilidad, la especificidad y los VPP y VPN fueron 69% (IC_{95%}: 41%-89%), 91 (IC_{95%}: 63%-99%), 90 (IC_{95%}: 57%-98%) y 71 (IC_{95%}: 52%-85%), respectivamente¹⁸.

Resultados en grupos de riesgo específicos

Algunos estudios evaluaron los resultados del programa de cribado en grupos específicos, según la edad, el hábito tabáquico y la exposición a asbesto.

- **Edad:** en el estudio ELCAP¹⁴ se muestra la distribución por frecuencia de diagnóstico de cáncer de pulmón en relación a la edad. No se encontraron diferencias entre los diferentes grupos de edad en el cribado basal ni en el seguimiento anual. La prevalencia de cáncer de pulmón obtenida por Novello *et al.*²³ fue, en todos los grupos de edad estudiados, menor de 1%.
- **Fumadores:** todos los estudios incluyeron sujetos fumadores o con antecedentes de haber fumado aunque ninguno aporta resultados en relación a esta variable. Los estudios ELCAP¹⁴ y Chong *et al.*²⁴ incluyeron en el programa de cribado sujetos no fumadores pero con antecedentes de exposición ocupacional. El proyecto ELCAP¹⁴ fue el único que incluyó fumadores pasivos. El estudio coreano²⁴ establece dos grupos, de alto y bajo riesgo, incluyendo en este último a sujetos fumadores de más de 20 paquetes-año y no fumadores. Al comparar ambos grupos, no encontró diferencias significativas ni en el porcentaje de sujetos diagnosticados de cáncer de pulmón ($p=0,21$), ni en el porcentaje de sujetos con cáncer de pulmón en estadio I.
- **Asbesto:** de los 633 participantes en el estudio de Vierikko *et al.*⁷, 4 fueron diagnosticados de cáncer de pulmón en estadio avanzado y uno en estadio I. Todos estos pacientes eran fumadores o exfumadores.

Otros efectos derivados de la realización del programa de cribado

Impacto en la conducta tabáquica

La actitud y la conducta tabáquica de los participantes tras el inicio del programa de cribado se recogieron en uno de los estudios incluidos. El abandono del hábito tabáquico se produjo en el 19% de los sujetos, porcentaje superior al de la población general (5-7%). Sin embargo, al final del periodo de estudio, el 60,8% de los individuos que finalizaron el programa continuaban fumando²¹.

Complicaciones derivadas de los procedimientos invasivos

Los riesgos derivados de un programa de cribado han sido escasamente recogidos en los trabajos evaluados. Gohagan *et al.*²² recogieron las complicaciones relacionadas con los procedimientos diagnósticos de las pruebas positivas que se produjeron en cuatro sujetos. Un sujeto sin cáncer presentó una traqueobronquitis y los otros tres un neumotórax, una infección de la herida quirúrgica y una insuficiencia respiratoria aguda. MacRedmond *et al.*²¹ describieron en seis sujetos con lesiones benignas, la realización de procedimientos invasivos (1 mediastinoscopia y 5 biopsias), que en un caso derivó en lobectomía y en otro se complicó con un neumotórax.

Exposición a radiación

Ninguno de los estudios proporcionó información sobre el riesgo de cáncer inducido por la exposición a radiación resultante del programa de cribado. El periodo de seguimiento es demasiado corto en la mayoría de los estudios. Según The International Comisión on Radiological Protection, se estima que con la TC de baja dosis de radiación en los programas de cribado descritos en los trabajos (alrededor de 1 mSv de dosis de radiación efectiva) se inducirían 5 cánceres por cada 100.000 exámenes con TC realizados.

Mascalchi *et al.*²⁶, realizaron una estimación del riesgo-beneficio de la exposición a rayos X asociada al programa de cribado Itlung-CT, ensayo clínico multicéntrico que comenzó en centros italianos en 2004 y que continúa durante 4 años (una TC cada año de seguimiento). La dosis efectiva acumulada por 1000 sujetos fue de 3,3 Sv cuando se usó la TC multicorte y de 5,8 a 7,1 Sv cuando se usó la TC con un solo detector. Los cánceres fatales potencialmente asociados con la exposición a la radiación fueron de 0,11 por 1000 individuos para la TC multicorte y de 0,20-0,24 para la TC con un detector. Esto supone alrededor de 10-100 veces menos número de tumores desarrollados por esta causa que vidas que se espera salvar con la ejecución del programa, asumiendo una reducción de la mortalidad específica por cáncer de pulmón de 20-30% en fumadores. Este estudio concluye que el riesgo que supone la exposición a la radiación en el programa de cribado Itlung-CT compensa el beneficio esperado en población fumadora.

Hallazgos incidentales

En el estudio realizado sobre población expuesta al asbesto se aportan datos detallados sobre la detección de lesiones incidentales⁷. En 277 pacientes (44%) se registraron hallazgos diferentes a nódulos no calcificados, necesitando una mayor investigación en el 7,3% de los casos. Los diagnósticos derivados de esta investigación fueron calcificación de las arterias coronarias, quistes o calcificaciones parenquimatosas benignas. En total, el 12,2% de los pacientes con hallazgos incidentales se sometieron a mayor investigación. MacRemond *et al.*²¹ identificaron un 1,6% de pacientes con neoplasias extra-torácicas y un 49,2% de sujetos con otras patologías significativas, fundamentalmente enfisema, bronquiectasias y enfermedad coronaria. Novello *et al.*²³ describieron un 26% de hallazgos extra-pulmonares, entre los que destacaron adenomas adrenales y aneurismas de aorta.

3. EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL PROGRAMA DE CRIBADO CÁNCER DE PULMÓN

3.1.-REVISIÓN SISTEMÁTICA

Seis estudios comparan el coste efectividad entre el cribado del cáncer de pulmón con TC helicoidal de baja dosis frente a no realizar cribado. Sus conclusiones dependen de si se acepta que el programa de cribado en población de alto riesgo puede mejorar la supervivencia y reducir la mortalidad. La calidad de los estudios se evaluó según los criterios actualizados de la lista de chequeo desarrollada por Drummond *et al.*, resultando su análisis difícil ya que éstos no recogen de manera detallada los modelos económicos y matemáticos utilizados, lo que dificultó su replicación.

La mayoría de los estudios incluyeron análisis de coste-efectividad incremental en términos de coste incremental por año de vida ganado.

Cuatro de los 6 estudios evaluaron el programa de cribado en población con alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

Modelos de evaluación

Todos los documentos estuvieron basados en modelos matemáticos o modelos económicos (modelo de Markov). Un estudio describió su punto de vista social pero falló en la estimación de costes de pérdida de productividad y discapacidad asociada al cribado e incluyó los costes de cuidados informales.

Los costes fueron similares en los distintos estudios y se dividieron en costes del programa de cribado y costes del tratamiento. Algunos estudios incluyeron el coste del manejo de pacientes sin cáncer de más de 65 años y la monitorización de los indeterminados.

Todos menos uno de los estudios realizaron análisis de sensibilidad para determinar la robustez de los resultados.

Resultados

La mayoría de los estudios se basaron en estudios prospectivos sin grupo control. De los 6 trabajos, 4 concluyeron que el cribado del cáncer de pulmón podría ser un método coste efectivo.

Cinco de los 6 estudios utilizaron el registro Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) para estimar la incidencia y probabilidad de mortalidad de cáncer de pulmón. Tres estudios usaron datos de ELCAP para estimar probabilidades para la población de cribado (ejemplo: distribución de tumores detectados en la población sometida a cribado).

Sólo 2 estudios usaron datos de calidad de vida para describir el impacto del cribado de cáncer de pulmón en los pacientes y utilizaron estos datos de fuentes previamente publicadas. El resto de los estudios estimaron los años de vida ganados en base a las cifras de supervivencias nacionales.

El coste incremental por año de vida ganado osciló entre 2.500 y 90.022\$, mientras que por años de vida ganado ajustado por calidad de vida fue de 19.500 a 2.322.700\$.

3.2.- ESTUDIOS ORIGINALES

Se ha identificado un estudio económico realizado para el contexto australiano²⁷. Podemos afirmar que la metodología utilizada es la apropiada. Se estudió, además, la incertidumbre del modelo en la estimación de los costes y la efectividad mediante análisis de sensibilidad.

Se trata de un análisis cuantitativo que utiliza un modelo de Markov para determinar si el cribado del cáncer de pulmón mediante TC de baja dosis en sujetos de alto riesgo es coste efectivo comparado con la no intervención (práctica clínica habitual).

En este estudio, el análisis se planteó desde la perspectiva del gobierno como financiador del sistema sanitario. Se calcularon costes, años de vida y años de vida ajustados por calidad para una cohorte hipotética de 10.000 hombres fumadores y para dos alternativas: (1) cribado mediante TC anual durante un periodo de cinco años empezando a la edad de 60 años y tratando a aquellos pacientes diagnosticados de cáncer o (2) no realizar el cribado y tratar sólo a aquellos con cáncer sintomático.

Los autores tuvieron en consideración los sesgos del sobrediagnóstico y de adelanto del diagnóstico. La distribución de tumores en la población no sometida a cribado se basó en el registro de cáncer australiano, mientras que en el grupo con cribado lo hizo en base a los datos de cohortes de alto riesgo publicados en varios estudios.

Para fumadores entre 60 y 64 años con una incidencia anual de cáncer de pulmón de 552 por 100.000, el coste-efectividad incremental por año de vida ganado fue de 57.325 libras, mientras que por años de vida ganado ajustado por calidad de vida fue de 105.090 libras.

DISCUSIÓN

El cribado del cáncer de pulmón con TC de tórax se plantea en la actualidad como una potencial herramienta para disminuir la mortalidad debida a esta patología, causa principal de fallecimientos por cáncer en el mundo occidental.

De la revisión sistemática de la literatura publicada en 2006 en *Health Technology Assessment*, así como de los trabajos originales recuperados como resultado de la actualización que de la misma se ha realizado, se puede concluir, en términos de efectividad clínica, que el cribado de cáncer de pulmón con TC es técnicamente posible y que identifica un porcentaje elevado de pacientes con cáncer de pulmón, principalmente adenocarcinoma, detectado en estadios precoces de la enfermedad con cifras de resección quirúrgica superiores al 50%. No obstante y hasta el momento actual, no hay evidencia sobre el impacto del programa de cribado con TC en la mortalidad de estos sujetos, medida de resultado imprescindible para definir la efectividad del mismo. Esta conclusión coincide con los resultados obtenidos en un reciente estudio²⁸. En este trabajo realizado en una población de 3246 sujetos asintomáticos con antecedentes de hábito tabáquico seguidos durante aproximadamente 4 años, se observó un mayor número de cánceres detectados y tratados pero no una disminución en la mortalidad por cáncer de pulmón.

Los resultados obtenidos se muestran, a priori, esperanzadores, debido fundamentalmente al potencial beneficio que supondría el tratamiento quirúrgico de tumores en estadio I en cuanto a la reducción de la mortalidad. Sin embargo, para la adecuada interpretación de los resultados expuestos es necesario considerar diferentes aspectos relacionados con los problemas en la calidad metodológica de los estudios recuperados así como las limitaciones de la presente revisión, con la dificultad en la combinación de los datos, con las implicaciones asociadas a los riesgos derivados de los falsos positivos y la calidad de vida de los participantes y con los problemas relacionados con la enfermedad.

Limitaciones metodológicas relacionadas con los programas de cribado

Los programas de cribado para el cáncer de pulmón han estado sujetos a debate en las últimas tres décadas. Algunas revisiones sistemáticas sobre el cribado del cáncer de pulmón mediante la utilización de la radiografía de tórax, sola o en combinación con el esputo, han concluido que no hay suficiente evidencia sobre sus beneficios en términos de reducción de la mortalidad específica de la enfermedad. El aparente aumento de la supervivencia de los pacientes sometidos a una prueba de cribado puede ser debido a tres tipos de sesgo:

Sobre-diagnóstico

Ocurre cuando la prueba de cribado detecta tumores de pequeño tamaño, de crecimiento lento o lesiones benignas que podrían permanecer ocultas hasta la muerte del sujeto por otras causas. Antes del uso de la prueba de cribado, dichas lesiones no hubieran sido detectadas, de forma

que su pronóstico verdadero puede ser desconocido. Este hecho hace que la supuesta mejoría en la supervivencia obtenida de la detección de lesiones precoces no puede traducirse en una disminución de la mortalidad atribuida al programa de cribado.

No obstante, algunos autores consideran que aunque este sesgo es posible, la probabilidad de que se produzca es baja, ya que estudios recientes sugieren que el perfil molecular y bioquímico que expresan los tumores precoces son idénticos a aquellos tumores que son detectados cuando ya dan síntomas²⁹.

Sesgo de adelanto del diagnóstico

Se refiere al aparente aumento de la supervivencia que presentan los sujetos en los que el diagnóstico se ha realizado de forma precoz mediante el programa de cribado, al compararlo con la supervivencia de los pacientes diagnosticados al inicio de los síntomas. De esta manera, aumentamos la etapa clínica de la enfermedad (añadiendo tiempo de conciencia de enfermedad) a expensas de la preclínica, sin que en realidad mejore el pronóstico de los pacientes, ante la posibilidad de que la muerte ocurra al mismo tiempo que podría haber ocurrido si no se hubiera detectado por el programa de cribado.

Sesgo de duración de la enfermedad

El cribado introduce un sesgo en relación a la supervivencia esperada por la detección de un mayor número de pacientes con enfermedad menos agresiva (debido a que los enfermos con mayor supervivencia tienen mayor probabilidad de ser detectados en un corte transversal en la etapa preclínica). El aparente aumento de la supervivencia puede representar el crecimiento lento de los tumores detectados más que un beneficio en sí del programa de cribado.

Limitaciones metodológicas específicas de los estudios originales

La mayoría de los resultados obtenidos están basados en estudios sin grupo control. Este tipo de diseño proporciona información acerca de la viabilidad del programa y de la historia natural de las lesiones detectadas, pero al no contar con grupo control no ofrece evidencia sobre la reducción de la mortalidad en los pacientes sometidos al cribado con TC, resultado fundamental a valorar antes de instaurar un programa de cribado. Además, la mayoría de los trabajos cuentan con un corto periodo de seguimiento, con la imposibilidad de descartar sesgos relacionados con la subjetividad del observador en la lectura y seguimiento de los resultados positivos y con un número reducido de sujetos que acceden a participar en el programa de forma voluntaria.

Entre los estudios originales recuperados, cabe destacar el proyecto ELCAP¹⁴ y el único ensayo clínico aleatorizado analizado.

El proyecto ELCAP¹⁴ es un estudio multicéntrico en el que participa un centro español, que comenzó en 1993 con la participación de 31.567 sujetos asintomáticos. Sin duda, su gran tamaño muestral y su largo periodo de seguimiento le confiere mayor consistencia a los resultados obtenidos en este trabajo. No obstante, presenta las limitaciones metodológicas que caracterizan a los estudios de seguimiento de casos sin grupo control. Además, hay que tener en cuenta que el cálculo de la supervivencia a los 10 años se obtuvo mediante una estimación, ya que no todos los participantes en el estudio fueron seguidos durante la totalidad

del periodo de tiempo establecido (rango de 1-123 meses, mediana 40). Por ello, los resultados obtenidos deben interpretarse con la cautela que requieren los estudios realizados bajo este diseño, en los que la asociación entre la intervención y los resultados expuestos no puede ser demostrada. En este sentido, los ECAs son los estudios capaces de demostrar la eficacia de la intervención investigada. Tanto en la revisión publicada en *Health Technology Assessment* como en la actualización realizada, sólo se recuperó un ECA en el que se comparaba el cribado de cáncer de pulmón con TC y el cribado con Rx de tórax. Sin embargo, se considera que el comparador más adecuado sería aquella práctica que más se aproxime a la clínica habitual, que en este caso es la ausencia de intervención. Los resultados derivados del cribado basal se exponen en la revisión publicada en *Health Technology Assessment* mientras que la publicación donde se recogen los seguimientos anuales se recuperó en la revisión actual. No obstante, este estudio no muestra los datos comparativos entre el grupo control y el grupo intervención, limitándose a realizar un análisis descriptivo de los resultados.

Heterogeneidad

El porcentaje de sujetos con resultados positivos varía ampliamente entre los trabajos localizados. En el cribado basal, osciló entre 12 y 51,3 y en las tomografías anuales entre 0,7 y 55,4. Teniendo en cuenta que las cifras de prevalencia e incidencia de la enfermedad en estas poblaciones fueron menos variables, parece adecuado pensar que la heterogeneidad de los resultados no se explica únicamente por las diferencias en las medidas de prevalencia/incidencia de la enfermedad.

Existen principalmente 2 fuentes de heterogeneidad entre los estudios que podrían explicar estas diferencias: la falta de consenso en la definición de los resultados positivos, en el establecimiento de la investigación y manejo de estos casos, y las diferencias en las especificaciones técnicas de la prueba diagnóstica.

En primer lugar, la determinación del punto de corte adecuado para definir un resultado como positivo es un aspecto controvertido ya que la detección de pequeños nódulos pulmonares no son infrecuentes cuando se realizan programas de cribado. Los trabajos en los que se sigue total o parcialmente la definición propuesta por el protocolo ELCAP¹⁴, en el que se establecen limitaciones en cuanto al número y tamaño de los nódulos, consiguen disminuir la diferencia entre número de sujetos con resultados positivos en la TC y el número de enfermos confirmados.

Así mismo, la variabilidad en el punto de corte puede conducir a la modificación de la sensibilidad de la TC torácica, parámetro igualmente influido por las características técnicas del equipo, determinadas fundamentalmente por el número de coronas de detectores, que condiciona las variaciones en los parámetros medidos (grosor del corte, velocidad de rotación).

Por otra parte, el aumento en la sensibilidad de la prueba derivada de la definición de un punto de corte menos riguroso y de la utilización de equipos con mayor número de coronas de detectores, conlleva un potencial aumento de resultados falsos positivos en los programas de cribado e incrementa el significado clínico de esas lesiones.

Riesgos asociados a los falsos positivos y calidad de vida

A la luz de los resultados obtenidos, los programas de cribado producen un elevado número de falsos positivos y sobrediagnóstico que podría resultar más perjudicial que beneficioso¹⁷. Las cifras de falsos positivos fueron altas (>88%) y afectó a la mayoría de los participantes. Esto hace que aumente el número de intervenciones sobre nódulos benignos, lo cual incrementa la morbilidad, influyendo así en la calidad de vida y en los costes. El número de intervenciones invasivas realizadas a pacientes con procesos benignos, así como los efectos adversos derivados de los mismos, no se pudieron determinar con exactitud en la mayoría de los estudios recuperados. Sólo dos trabajos describen entre el 8 y el 25% de biopsias en las que no se demostró tumoración maligna. Ninguno de los estudios recogió datos sobre calidad de vida de los participantes en el programa de cribado, que podría verse alterada en términos de ansiedad previa al diagnóstico definitivo y sentimiento de enfermedad en los pacientes con lesiones detectadas de forma incidental. Para minimizar los procedimientos invasivos innecesarios derivados del estudio de los resultados positivos del cribado, se propone como prueba de evaluación el FDG-PET, que según algunos autores, tiene una menor tasa de falsos negativos que los ocasionados por la PET.

Aspectos relacionados con la enfermedad

Actualmente, los datos publicados no apoyan la asunción de que el cribado de cáncer de pulmón con TC conduzca a una reducción de las cifras de mortalidad. Sin embargo, sí hay evidencia de que puede mejorar la distribución de los estadios tumorales identificados. Esto significa que se detectan más tumores en estadios tempranos. Según cifras publicadas por Sánchez *et al.*¹¹, alrededor del 20% de los pacientes no sometidos a cribado son diagnosticados en estadio I, porcentaje claramente inferior al recogido por los estudios evaluados, donde se supera el 88%. Sin embargo, se desconoce si el aumento en el porcentaje de cánceres en estadios precoces se acompaña de un descenso en la identificación de cánceres avanzados y de si la detección en estadios tempranos altera o no la historia natural de la enfermedad.

Además, el patrón de identificación de los tipos histológicos detectados es claro en los estudios. Los adenocarcinomas representan entre el 50 y el 63% del total de tumores diagnosticados. Este hecho puede ser en parte explicado por las ventajas que presenta la TC en la detección de lesiones de localización periférica, típica de algunos tipos histológicos de cáncer de pulmón como los adenocarcinomas. Sin embargo, no son éstos los tumores más frecuentemente detectados en la población española, donde el carcinoma escamoso de localización central sigue siendo el tipo más frecuente.

Consecuencias e implicaciones

La implantación de un programa de cribado es un proceso complejo en el que interactúan múltiples factores. Previa a su introducción, es necesario un análisis de las posibles consecuencias sobre la población estudiada tanto desde el punto de vista médico como social, ético y legal, así como del impacto que supondría en los sistemas sanitarios en términos económicos y de organización asistencial.

❖ Posibles bondades del programa de cribado

El programa de cribado de cáncer de pulmón con TC cuenta, según algunos autores, con aspectos positivos añadidos a la detección precoz de la enfermedad para conseguir la reducción de la mortalidad específica. Entre ellos, destaca la posibilidad de detectar lesiones diferentes a neoplasias pulmonares durante el programa, que de otra forma habrían pasado inadvertidas. Uno de los estudios encontró 343 de estas lesiones, de las que 46 necesitaron pruebas adicionales para su filiación. Sólo 4 de ellos se consideraron clínicamente importantes⁷. Sin embargo, esto también conlleva la realización de una serie de exámenes innecesarios que aumentan los costes del programa de cribado, además de incrementar la ansiedad y el sentimiento de enfermedad entre los participantes.

Otra de las posibles bondades de la intervención consiste en la modificación de la conducta tabáquica que podría derivarse de la obtención de un resultado positivo. Sin embargo, a la luz de lo expuesto por los estudios que recogen este resultado, sólo una cuarta parte de los participantes accedieron a entrar en un programa de deshabituación tabáquica. No obstante, algunos autores afirman que los individuos con alto riesgo que tuvieron un resultado negativo en el cribado pueden percibirlo como un refuerzo a su creencia de que su estilo de vida no precisa modificación, además de que probablemente conlleve a una reducción de la participación en programas de cribado futuros.

❖ Aspectos ético, social y legal.

En los programas de cribado, al igual que en cualquier intervención médica realizada, se deben considerar aspectos éticos, sociales y legales.

En general, existen pocos datos, en los estudios recuperados, acerca de la información que se les proporciona a los participantes al inicio del estudio. A todos estos sujetos se les debe facilitar una adecuada información, basada en la evidencia, sobre las consecuencias derivadas de la participación en el programa, así como del seguimiento de los resultados positivos y del tratamiento a efectuar en cada caso, además de la probabilidad existente de que la prueba obtenga un resultados falso positivo o negativo. Existen dos perjuicios a analizar en los sujetos sometidos a programas de cribado: el resultado en términos de intervenciones realizadas que se deriven de la práctica de pruebas de confirmación diagnóstica y del proceso psicológico producido en la persona que se siente sana al comunicársele la probable existencia de una enfermedad. Todo ello es causa potencial de ansiedad innecesaria causada por las sucesivas pruebas, realizadas en caso de iniciar el seguimiento de lesiones detectadas, y por el sentimiento de enfermedad de estos sujetos. En este sentido, es importante plantear las consecuencias éticas que implica someter a pruebas diagnósticas invasivas, no exentas de efectos adversos, a sujetos en los que finalmente no se confirma la malignidad de la lesión y en los que no se ha demostrado que estas intervenciones modifiquen el curso evolutivo de la enfermedad. Esto plantea la necesidad de ratificar de forma rigurosa, la efectividad del programa para poder asegurar que los beneficios obtenidos superan los daños ocasionados por el mismo. Partiendo de esta base, sólo sería ético ofrecer el cribado una vez demostrada su efectividad y cuando sea posible predecir todos los efectos derivados del mismo.

Desde el punto de vista social, la asistencia sanitaria trata de proveer a la población de la forma más eficaz, efectiva y eficiente posible, de aquellos servicios que mejor preserven o restauren su estado de salud. Algunos de los componentes que aseguran este concepto son la accesibilidad y la equidad. La conservación de la equidad debe perseguirse estableciendo grupos poblacionales en los que el programa de detección precoz ofrece los mayores beneficios. Para ello, se debe prever la posibilidad de que se desarrolle presión pública que pueda conducir a la ampliación de los criterios de elegibilidad o a la reducción de los intervalos de cribado con la finalidad de aumentar la sensibilidad del programa.

Otro de los aspectos importantes a considerar son aquellos relacionados con la necesidad de asegurar la utilización y seguridad con la que se tratan los datos por parte de los servicios sanitarios. Los programas de cribado deben regirse por lo establecido por la Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente, que tienen por objeto garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales y documentación clínica, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar.

❖ Impacto en los servicios sanitarios

Establecer un programa de cribado es un proceso complejo en el que se debe considerar la dificultad que supone proporcionar y asegurar la calidad asistencial necesaria en todas las etapas que conforman el programa. Por ello, debe asegurarse la disponibilidad adecuada de personal necesario para la realización de la prueba, el diagnóstico, el tratamiento y la organización del programa en términos globales. Además, hay que considerar las posibles consecuencias en términos de carga asistencial en las diferentes unidades clínicas implicadas en el diagnóstico y tratamiento de la patología a estudio. En los trabajos recuperados no se recogieron criterios o mecanismos de control de calidad, las necesidades de la administración o el impacto para las Unidades de Oncología o Cirugía.

Otro aspecto a considerar para completar adecuadamente el análisis del cribado es la continuidad de la participación a lo largo del tiempo, información escasamente recogida, donde sólo algunos de los estudios ofrecieron detalles acerca de la adherencia al programa^{1,17,23}. En éstos, la población al final del seguimiento disminuyó de forma importante con cada año, representando entre el 70% y el 80% de los participantes iniciales. Sólo un estudio tuvo pérdidas inferiores al 5% después de 2 años desde el inicio del programa, mientras que el estudio ELCAP¹⁴ perdió el 65% de los sujetos. Las causas del abandono incluyeron personas que fallecieron, desarrollo de cáncer de pulmón y abandono.

La perspectiva organizativa se completa con el análisis de costes. De los resultados obtenidos no se puede concluir si el cribado del cáncer de pulmón mediante TC es más costo-efectivo comparado con no hacer nada ya que están basados en la asunción de que la detección temprana de la enfermedad se traduce en un aumento de la supervivencia y mejora en la calidad de vida. Esta afirmación se matiza teniendo en cuenta que la mayoría de estos trabajos están basados en estudios sin grupo control.

Además, los estudios cuentan con un corto periodo de seguimiento y tienen limitaciones en cuanto al número de participantes⁶.

Así mismo, la generalización de los análisis de costes-efectividad debe ser tomada con cautela. Según algunos autores, es difícil transferir los resultados de los programas de cribado de uno a otro país. Un ejemplo de ello es la cifra de prevalencia tomada en estos estudios como base del análisis, que puede cambiar en función de los escenarios.

El cribado con TC no puede ser considerado coste-efectivo hasta que se demuestre que reduce de forma sustancial la mortalidad, que presenta menores tasas de falsos positivos, cuando se demuestre un aumento de la adherencia y cuando disminuya el coste de las pruebas diagnósticas.

CONCLUSIONES

- ❖ Actualmente, los estudios recuperados que evalúan los programas de cribado de cáncer de pulmón en grupos de riesgo, se apoyan, principalmente, en el seguimiento de series de casos sin grupo control, diseño que se sitúa en el nivel más bajo en la gradación de la evidencia.
- ❖ Los protocolos de desarrollo de los programas fueron heterogéneos tanto en la definición como en el seguimiento y manejo de los resultados positivos, hecho que dificulta la combinación de los resultados.
- ❖ Los estudios presentaron limitaciones metodológicas relacionadas principalmente con el insuficiente periodo de seguimiento, el tamaño de la muestra y la posibilidad de subjetividad del observador ante la ausencia de cegamiento en la lectura de los resultados.
- ❖ El porcentaje de resultados positivos que requirieron seguimiento osciló entre 12 y 51 en el primer TC realizado, y entre 1 y 55 en los controles anuales. Sin embargo, de éstos, sólo en menos del 12% se consiguió confirmar el diagnóstico.
- ❖ La supervivencia estimada por el estudio multicéntrico ELCAP fue superior al 80% a los 10 años. Sólo uno de los estudios recogió datos de mortalidad específica con cifras de 1,6 por 1000 personas-año.
- ❖ El programa presenta efectos adversos relacionados fundamentalmente con el alto número de falsos positivos detectados a los que se les somete a pruebas innecesarias, con la dosis de radiación y hallazgos incidentales. Además, existen aspectos relacionados con la calidad de vida, satisfacción, ansiedad o sentimiento de enfermedad en sujetos sin confirmación diagnóstica no recogidos en ninguno de los estudios analizados y que podrían plantear dilemas éticos.
- ❖ El cribado con TC no puede ser considerado, hoy en día, un procedimiento coste-efectivo.
- ❖ Actualmente no hay evidencia de que el cribado de cáncer de pulmón disminuya la mortalidad específica en sujetos asintomáticos. Hasta que se presenten resultados en este aspecto, la única forma de que se desarrollen programas de cribado es en base a la inferencia de resultados intermedios. El programa de cribado muestra una mayoría de pacientes diagnosticados en estadios precoces de la enfermedad comparado con los pacientes identificados en la práctica clínica habitual, por lo que se podría asumir que esta alteración en la distribución del estadio de la enfermedad puede convertirse en una mejora de la supervivencia. Aunque plausible, esta asunción no está exenta de controversia.

REFERENCIAS

1. Picozzi G, Paci E, Lopez-Pegna A, Bartolucci M, Roselli G, De Francisci A et al. Screening of lung cancer with low dose spiral CT: results of a three year pilot study and design of the randomised controlled trial "Italung-CT". *Radiol Med (Torino)*. 2005; 109(1-2):17-26.
2. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. [Consultado en 18/12/2006]. Disponible en: <http://193.146.50.130/htdocs/cancer/cancer-msc.pdf>
3. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A. Survival of Cancer Patients in Europe: EURO CARE-3 Study. *Annals of Oncology*. 2003; 14 (Suppl 5): v128-49.
4. Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Otero R. Trends in lung cancer mortality rates in the provinces of Andalusia, Spain, 1975-2002. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:633-7.
5. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and an overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer*. 1999 Oct;35:1477-516.
6. Black C, Bagust A, Boland A, Walker S, McLeod C, De Verteuil R et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: systematic reviews. 106. 2006.
7. Vierikko T, Jarvenpaa R, Autti T, Oksa P, Huuskonen M, Kaleva S et al. Chest CT screening of asbestos-exposed workers: lung lesions and incidental findings. *Eur Respir J*. Epub 2006.
8. Badorrey MI, Monso E, Teixido A, Pifarre R, Rosell A, Llatjos M. Frecuencia y riesgo de neoplasia broncopulmonar relacionada con asbesto. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:1-6.
9. Hoffman Pc, Mauer Am, Vokes E. Lung cancer. *Lancet*. 2000; 355:479-85.
10. Santos-Martínez MJ, Currull V, Blanco ML, Macià F, Mojal S, Vila J et al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con un aserie histórica. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:307-12.
11. Sanchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Nunez Ares A, Hernandez Hernandez J, Castanar Jover AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006;42:446-52.

12. Diederich S, Wormanns D, Heindel W. Low-dose CT: new tool for screening lung cancer? *Eur Radiol.* 2001;11:1916–24.
13. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. Report No.: Public Health Paper 34.
14. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med.* 2006;355:1763-71.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guideline development methods -Appendix B. [Internet]. London: NICE; April 2006 [Consultado 18 noviembre de 2006]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>.
16. Khan KS, Riet GT, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for carrying out or commissioning reviews. Report 4- 2th ed. York; UK: NHS Centre for Reviews & Dissemination. University of York; 2001.
17. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL et al. CT screening for lung cancer: Five-year prospective experience. *Radiology.* 2005; 235:259-65.
18. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:1378-83.
19. Shaham D, Breuer R, Copel L, Agid R, Makori A, Kisselgoff D et al. Computed tomography screening for lung cancer: applicability of an international protocol in a single-institution environment. *Clin Lung Cancer.* 2006; 7(4):262-7.
20. Stephenson SM, Mech KF, Sardi A. Lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography. *Am Surg.* 2005; 71(12):1015-7.
21. MacRedmond R, McVey G, Lee M, Costello RW, Kenny D, Foley C et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning: results of 2 year follow up. *Thorax.* 2006; 61(1):54-6.
22. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung-Cancer.* 2005; 47:1-15.
23. Novello S, Fava C, Borasio P, Dogliotti L, Cortese G, Crida B et al. Three-year findings of an early lung cancer detection feasibility study with low-dose spiral computed tomography in heavy smokers. *Ann Oncol.* 2005; 16:1662-6.
24. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Kim TS, Kim H, Kwon OJ et al. Lung cancer screening with low-dose helical CT in Korea: experiences at the Samsung Medical Center. *J Korean Med Sci.* 2005; 20(3):402-8.

25. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P; Writing Committee, Lung Screening Study Research Group. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest*. 2004;126:114-21.
26. Mascalchi M, Belli G, Zappa M, Picozzi G, Falchini M, Della NR et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. *Am J Roentgenol*. 2006; 187:421-9.
27. Manser R, Dalton A, Carter R, Byrnes G, Elwood M, Campbell DA. Cost-effectiveness analysis of screening for lung cancer with low dose spiral CT (computed tomography) in the Australian setting. 2005;48: 171-85.
28. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swense S, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007; 297:953-61.
29. Mulshine JL, Sullivan DC. Lung cancer screening. *N Engl J Med*. 2005; 352:2714-20.

ANEXOS

ANEXO I

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA: Fuentes y estrategia

CRD (base de datos DARE, NHS EED and HTA)

Consultado en noviembre de 2006: lung neoplasms AND screening AND Tomography, X-ray computed or CT

The Cochrane Library (Issue 3 2006)

Consultado en noviembre de 2006: lung neoplasms (MESH exp all trees) or lung cancer or lung neoplasm* AND Tomography, X-ray computed (MESH exp all trees) or CT screening or CT scanning

MEDLINE* (2005-noviembre semana 1, 2006)

```

1 explode "Lung-Neoplasms" / all subheadings
2 explode "Carcinoma-Non-Small-Cell-Lung"
3 explode "Carcinoma-Small-Cell" /
4(lung near1 (cancer or neoplas* or tumor or
carcinoma)) in ti
5 explode "Mass-Screening" / all subheadings
6 screen* in ti(8590 records)
7 explode "Tomography-X-Ray-Computed" / all subheadings
8 ((CT screening) or (CT scan*)) in ti
9 #1 or #2 or #3 or #4
10 #5 or #6
11 #7 or #8
12 #9 and #10 and #11

```

EMBASE* (2005-octubre, 2006)

```

1 explode "computer-assisted-tomography"/ all
subheadings
2 explode "spiral-computer-assisted-tomography"/ all
subheadings
3 #1 or #2
4 explode "mass-screening"/ all subheadings
5 explode "cancer-screening"/ all subheadings
6 explode "screening"/ all subheadings
7 #4 or #5 or #6
8 ct near1 ((scanning or screening) in ti)
9 explode "lung-cancer"/ all subheadings
10 explode "lung-nodule"/ all subheadings

```

* La estrategia de búsqueda ejecutada en las base de datos referenciales de MEDLINE, EMBASE y CINAHL fueron las editadas por Ovid-Silver Platter y consultadas mediante la interfaz Winspirls (versión 5).

11 explode "lung-tumor"/ all subheadings
12 #9 or #10 or #11
13 lung near1 ((cancer or neoplas* or tumo* or carcinoma or nodule or sarcoma) in ti)
14 #7 or #8
15 #3 and #14 and #12

Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Las agencias incluidas en INHATA y otras agencias e instituciones de evaluación de tecnologías no pertenecientes a INHATA

Consultado en noviembre de 2006: lung cancer AND screening or computer assisted tomography

The Technology Evaluation Center (TEC)

Consultado Noviembre de 2006: lung cancer, CT screening

Bandolier

Consultado Noviembre de 2006: lung cancer, CT screening

ISI Proceedings

Consultado en noviembre 2006: lung neoplasm AND CT screen* AND computer assisted tomography

ReFeR (Research Register)

Consultado en noviembre de 2006: lung cancer AND screening

National Research Register

Consultado en noviembre de 2006: lung neoplasm AND screening

Asociaciones de interés

Consultado en noviembre de 2006:

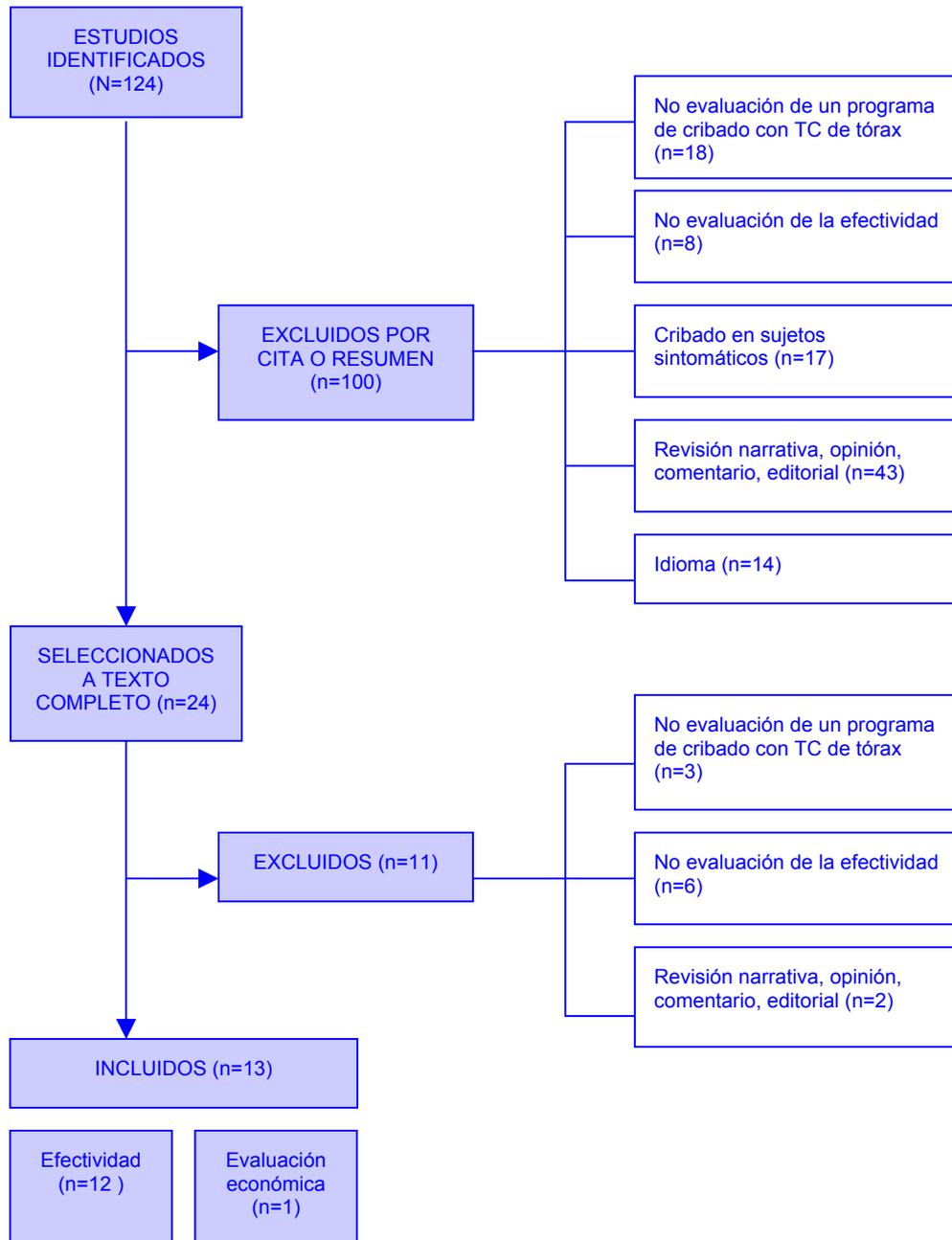
American Society of Clinical Oncology (ASCO) <http://www.asco.org/>

American Lung Association. <http://www.lungusa.org/>

Alliance for Lung Cancer. <http://www.alcase.org/>

ANEXO II

RESULTADOS DE LA BÚSQUDA BIBLIOGRÁFICA



ANEXO III DESCRIPCIÓN Y PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS Y PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES												
Autor, año y revista	POBLACIÓN E INTERVENCIÓN				RESULTADOS							
	N (basal /anual)	Población (edad, hábito tabáquico)	Definición de positivo	Seguimiento de positivos (intervalo e intervención)		Cribado positivo (%respecto a N)	Biopsia (% de N; % positivos)	Total cáncer (% N; % positivos)	Histología	Estadio I (%)	Resecable (%)	Supervivencia
Bastarrika ¹⁸ 2005 Am J Resp Crit Care Med	Basal: 911 Incidente: 424	ND sobre selección 74% hombres ≥40 años (media 54,7) ≥10 paq-año (media 30) Exposición a asbestos en uno	Nódulos calcificados en número de 1-6 ó >6 si ≥5mm	BASAL 5-10mm TC a los 3 meses. Si crece, seguimiento personalizado. Si no crece, seguimiento al año	ANUAL ≥10mm (33 pacientes) ó > 7 mm hacer FDG-PET (23 pacientes). En caso positivo hacer biopsia percutánea o operatoria. En caso negativo hacer TC a los 3 meses	Total: 131 (14,4) 291 (31,9) no calcificados 440 (48,3) nódulos	6 biopsia percutánea (4 positivas y 2 negativas) 1FBS	Total: 14 (1,5; 10,7) Basal: 12 (1,3; 9,2) Incidente: 2 (0,5; ND)	13 CCNP 1 CP	Basal: 11 (91,6) Incidente: 1 (50)	ND	ND
Chong 2005 ²⁴ J Korean Med Sci	Basal: 6406	>45 años (45 ±6,7) Alto riesgo (3353): fumadores ≥20 paq-año Bajo riesgo (3053): no fumadores (1472) o fumadores de <20paq-año (1581) No historia previa de cáncer	Cualquier nódulo	No-calcificado sólido u opacidad en vidrio esmerilado y >9mm: TC multicorte y biopsia o resección No calcificado<9mm: TC a los 6 meses. Si no hay crecimiento, realizar control al año Opacidad en vidrio deslustrado<10mm: TC multicorte a los 2, 6 meses y anual		Total: 2255 (35)	Total: 41 (0,64;1,81)	Total 23 (0,36; 1,02) Basal:11 (0,2; ND) Incidente: ND	Total: 21 CCNP (14 AC, 6 escamoso, 1 otros) y 2 CCP Basal: 9 CCNP Incidente: 12 CCNP	Total: (56) CCNP Basal: (33) Incidente: (83)	15 (65,2)	A los 4 años, 17 pacientes seguían vivos, 15 de ellos sin recidiva

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS Y PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES												
Autor, año y revista	POBLACIÓN E INTERVENCIÓN					RESULTADOS						
	N (basal /anual)	Población (edad, hábito tabáquico)	Definición de positivo	Seguimiento de positivos (intervalo e intervención)		Cribado positivo (%respecto a N)	Biopsia (% de N; % positivos)	Total cáncer (% N; % positivos)	Histología	Estadio I (%)	Resecable (%)	Supervivencia
ELCAP 2006 ¹⁴ N Engl J Med	Basal: 31567 Año 1: 27456	≥40 años (mediana 61) Fumadores (mediana 30 paq-año) Ex fumadores exposición laboral o fumadores pasivos Se excluyeron sujetos sin capacidad para soportar una cirugía	<u>Basal</u> : nódulo no calcificado sólido >4mm o no sólido ≥8mm o lesión bronquial <u>Anual</u> : cualquier nódulo no calcificado	BASAL 5-14mm: TC a los 3 meses. Si crece hacer biopsia o PET más biopsia >14mm: lo mismo que el caso anterior o biopsia	ANUAL <3mm: TC a los 6 meses 3-5mm: TC a los 3 meses ≥5mm: ATB y TC al mes. Si no se resuelve o crece hacer biopsia o PET y/o biopsia. Si el resultado es negativo o indeterminado hacer TC a los 3 meses. Si crece hacer biopsia	Basal: 4186 (13,2) Incidente: 1460 (5,3)	Total:535 (1,7;12,8)	Basal: 405 (1,3; 9,7) Incidente: 74 (0,26;5,1)	Basal: 96% CCNP (75,6% AC) Incidente: 5,3% CCNP (48,4% AC)	Basal: (86) Incidente: (86,5)	Basal: (79) Incidente: (4,3)	Supervivencia global estimada a los 10 años: 80% (IC 95% 74-85). Supervivencia en estadio I (412): 88% (IC _{95%} 88-95) Supervivencia para los intervenidos en el primer mes (302): 92% (IC _{95%} 88-95). Mortalidad postoperatoria: 0,5% (2 de 411 sujetos)
Gohagan 2004-2005 ^{22,25} Lung Cancer ²²	Basal: 1586 Año 1: 1398	55-74 años Fumadores <30 paq-año o exfumadores en los últimos 10 años Excluidos: TC en los últimos 24 meses, cáncer, extirpación de una parte de todo pulmón y participación en otros programas de cribado	Nódulo no calcificado <3mm o espiculado <4mm, opacidad focal y lesión bronquial.	No protocolo diagnóstico específico		Basal: 325 (20,5) Incidente: 360 (25,8)	Basal: 53 (3; 16) Incidente: ND	Basal: 30 (1,9;9,2) Incidente: 8 (0,57; 0,22)	Total: 29 CNCP (19 AC) Incidente: 5 AC	Total: 16 (53,3) Incidente: 2 (25)	ND	ND

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS Y PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES											
Autor, año y revista	POBLACIÓN E INTERVENCIÓN				RESULTADOS						
	N (basal /anual)	Población (edad, hábito tabáquico)	Definición de positivo	Seguimiento de positivos (intervalo e intervención)	Cribado positivo (%respecto a N)	Biopsia (% de N; % positivos)	Total cáncer (% N; % positivos)	Histología	Estadio I (%)	Resecable (%)	Supervivencia
McRedmond 2006 ²¹ Thorax	Basal: 449 Año 1: 413	>50 años (mediana 56,4) Fumadores de al menos 10 paq-año o fumadores hasta los 45 años Excluidos: cáncer y no aptos para cirugía	Cualquier nódulo	No calcificado <4mm: TC a los 6,12 y 24 meses. Si no crece se considera benigno. 6-10mm dependiendo de las características de la lesión y la localización: si la sospecha es alta se biopsia y si es baja se hace TC a los 6,12 y 24 meses. Si la lesión crecen hacer biopsia >11mm: biopsia	Total: 105 (23,3)	Total: 9 (2;8,6)	Basal: 2 (0,4;1,8) Incidente: 3 (0,7)	Basal: 1 CCNP y 1 CCP Incidente: 1 CCNP, 1 CCP y 1 neuroendocrino	Total: 2 CCNP Basal :1 (50) Incidente:1 (33,3)	Total 3 (0,7): Basal: 1 (50) Incidente: 2 (66,7)	ND
Novello 2005 ²³ Ann Oncology	Basal: 520 Año 1: 494 Año 2: 472	≥55 años (mediana 59) Fumadores o exfumadores (hasta hace 10 años o más de 20 paq/año) Excluidos: historia de neoplasias	Cualquier nódulo	Lesiones calcificadas o no calcificadas <5mm: TC al año. Nódulo u opacidad en vidrio deslustrado solitaria o múltiple no calcificada >4mm: al mes TC con contraste (<20 HU se considera negativa; 20 HU sospechosa y >20 HU positiva) Lesiones con probabilidad de malignidad baja (<10mm y >20 HU): seguimiento a los 3, 6 y 12 meses. Si al año no se observaba crecimiento se consideran benignas Lesiones con probabilidad malignidad alta (>11mm y >o =20HU): cirugía En 6 casos se realizó PET	Basal: 241 (46,4) Año 1: 29 (5,9) Año 2: 25 (5,3)	Basal: 7 (1,4;2,9)	Basal: 5 (0,9; 2,1) Año 1: 3 (0,6;10,3) Año 2: 3 (0,6; 12)	Total:11: 6 AC y 5 escamosos Basal: 4 AC y 1 escamoso Año 1: 2 escamoso y 1 AC Año 2: 1 escamoso, 1 AC y 1 sarcoma	Basal: 3 (60) Año 1: 3 (100) Año 2: 2 (66,7)	Basal: 4 (80) Año 1: 3 (100) Año 2: 2 (66,7)	De los 11 intervenidos: 1 murió, 1 vivió y el resto sobrevivieron libres de enfermedad

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS Y PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES											
Autor, año y revista	POBLACIÓN E INTERVENCIÓN				RESULTADOS						
	N (basal /anual)	Población (edad, hábito tabáquico)	Definición de positivo	Seguimiento de positivos (intervalo e intervención)	Cribado positivo (%respecto a N)	Biopsia (% de N; % positivos)	Total cáncer (% N; % positivos)	Histología	Estadio I (%)	Resecable (%)	Supervivencia
Picozzi 2005 ¹ Radiol Med (Torino)	Basal:60 Año 1: 45 Año 2 : 42	Media 64 años (57-78) Fumadores ≥20 paq-año Excluidos: historia cáncer, contraindicación para cirugía	De 1 a 6 nódulos Nódulos indeterminado incidentes >3mm: TCAR al mes (tras ATB). Si continua positivo hacer TCAR 3-6 meses y si crece >7 mm se considera la biopsia	<10 mm: TC y TCAR >11 mm: biopsia guiada por TC y citología.	Total: 33 (55) Basal: 20 (33,3) Año 1: 8 (18) Año 2: 5 (12)	Basal: ND Año 2: 1 (benigna) 25% de las biopsias confirmaron benignidad	Basal: 1 (1,6;5) Año 1: 1 (2,2;12,5) Año 2: 2 (2,4;40)	1 CCNP 1 CP	1	ND	ND
Shaham 2006 ¹⁹ Clin Lung Cancer	Basal: 842 Incidente: 942	≥40 años (mediana 56) Fumadores o exfumadores de ≥10 paq-año y un 3% con exposición a asbestos Excluidos: cáncer excepto de piel.	<u>Basal</u> : ≥1 nódulo no calcificado sólido ó >5mm parcialmente sólido ó ≥1 no sólido (o vidrio deslustrado) ≥8 mm: TCAR <u>Anual</u> : cualquier nódulo no calcificado	BASAL <15mm: TC a los 3 meses o PET. Si crece a los 3 meses o el PET es positivo hacer biopsia. Si es indeterminado o negativo hacer TC a los 3 meses ≥15mm: ATB 2 semanas más TC o biopsia inmediata. Si no se soluciona, se biopsia. Si se soluciona parcialmente con ATB se hace TC a los 3 meses.	Basal: 203 (24) Incidente: 45 (5)	Basal: 12 (1,4;5,9) (2 FBS y 2 aspiración aguja fina) Incidente: 2 (0,2; 4,4)	Basal: 12 (1,4;5,9) Incidente: 2 (0,2; 4,4)	Basal: 7 AC, 1 CCP, 2 escamosos, 1 células grandes Incidente: 1 AC y 1 células grandes	Basal: 6 IA; 4 IB; 2 avanzado. Incidente: 1 IA, 1 IB	Basal: 11 (92) Incidente: 2 (100)	Basal: 9 viven sin recidiva a los 13-62 meses tras resección. Incidente: 1 libre de enfermedad a los 37 meses.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS Y PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES											
Autor, año y revista	POBLACIÓN E INTERVENCIÓN				RESULTADOS						
	N (basal /anual)	Población (edad, hábito tabáquico)	Definición de positivo	Seguimiento de positivos (intervalo e intervención)	Cribado positivo (%respecto a N)	Biopsia (% de N; % positivos)	Total cáncer (% N; % positivos)	Histología	Estadio I (%)	Resecable (%)	Supervivencia
Stephenson 2005 ²⁰ Am Surg	Basal 87	>45 años (media 65 años) Fumadores de al menos 10 paq/año	Cualquier nódulo	>20mm: TC de alta resolución No calcificados <5mm: TC a los 3 y 6 meses si no crece benigno. No calcificado entre 6-10mm: TC y PET repetidos >11mm: biopsia	Basal: 12 (13,8)	Basal: 4 (4,6;33,3)	Basal: 4 (5;33,3)	2 AC, 1 escamoso y 1 otros	(75)	ND	ND
Swensen 2005 ¹⁷ Radiology	Basal: 1520 Año 1: 1489	≥50 años (mediana 59) Fumadores de ≥20 paq-año ó exfumador <10 años Excluidos: suplemento O ₂ , cáncer excepto piel, cérvix in situ o de próstata localizado o enfermedad grave	De 1 a 6 nódulos de cualquier tamaño (circular u oval cuyo diámetro mayor no exceda 2 veces el menor, opaco con márgenes regulares o irregulares)	<4mm: TC a los 6 ó 12 meses 4-7mm: TC a los 3 meses 8-20mm: biopsia inmediata. Considerar protocolo contraste o PET >20mm: PET, biopsia o resección	Basal: 780 (51,3) Incidente: 805 (55,4)	ND	Basal: 31 (2 ;4) Incidente: 32 (2,2 ; 4)	Basal: 62% AC, 13% escamoso y 6,4% CCP Incidente: 37% AC y 29% escamoso	Basal: 29 CCNP, 22 en estadio I (75,9) Incidentes: 28 CCNP, 17 en estadio I (61).	ND	Mortalidad global 6/1000 personas-año Mortalidad por cáncer pulmón 1,6/1000 personas-año

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS Y PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES											
Autor, año y revista	POBLACIÓN E INTERVENCIÓN				RESULTADOS						
	N (basal /anual)	Población (edad, hábito tabáquico)	Definición de positivo	Seguimiento de positivos (intervalo e intervención)	Cribado positivo (%respecto a N)	Biopsia (% de N; % positivos)	Total cáncer (% N; % positivos)	Histología	Estadio I (%)	Resecable (%)	Supervivencia
Vierikko 2006 ⁷ Eur Respir J	Basal: 633	Voluntarios expuestos asbestos Media de 64,5 años (45,3-86,9) Media de exposición de 19,2 años (0,5-45,5) Fumadores 58% (17,2 paq-año) Exfumadores 58% No fumadores 22% ND 11%	Nódulos no calcificados o sin grasa y los ≥20mm	≤5mm: 6-12 meses con TC con cortes individualizado 6-10mm: biopsia o TC guiado ≥11mm: biopsia	86 (14%)	5 biopsias (0,8;5,8)	5 (0,8;5,8)	2 AC 2 escamoso 1 indiferenciado	1 (20)	ND	ND
Abreviaturas: AC: adenocarcinoma; ATB: antibiótico; CCNP: carcinoma de célula no pequeña; CCP: carcinoma de célula pequeña; FBS: fibrobroncoscopia; FDG-PET: F-18 Fluorodeoxiglucosa- tomografía por emisión de positrones; mm: milímetros; ND: no datos; paq/año: número de paquetes/año; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computerizada											

Tabla 2. RESULTADOS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO						
Autor y Año	PARÁMETROS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO					
	Periodo seguimiento	FN	FP (%)	Intervención en los FP	Exactitud (%)	Intervalo tumoral (cáncer diagnosticado entre cribados anuales)
Bastarrika 2005 ¹⁸	ND	ND	89,3	ND	VPP 10,7	ND
Chong 2005 ²⁴	ND	ND	96	ND	VPP 1	ND
ELCAP 2006 ¹⁴	Mediana 40 meses (1-123)	ND	91,4	ND	VPP 11,6	5
Gohagan 2005 ²²	1 año	ND	94%	ND	VPP 2	2
McRedmond 2005 ²¹	2 años	ND	95,2	1 Mediastinoscopia y 4 biopsias	VPP 5	ND
Novello 2005 ²³	3 años	ND	96	Cirugía en dos casos	VPP 2	1
Picozzi 2005 ¹	2 años	ND	87,9	25% de las biopsias realizadas fueron sobre pacientes con FP	VPP 12,1	ND
Shaham 2006 ¹⁹	ND	ND	90,5	ND	VPP 9,5	Ninguno
Stephenson 2006 ²⁰	ND	ND	95,4	ND	VPP 13,7	ND
Swensen 2005 ¹⁷	4 años	ND	92,4-96	Cirugía en 13 casos	VPP:4	3
Vierikko 2006 ⁷	ND	ND	89,3	ND	ND	ND

Abreviaturas: FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; ND: no datos; VPP: valor predictivo positivo

ANEXO IV. CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES

SERIE DE CASOS						
Autor y Año	Basado en muestra representativa seleccionada de población relevante	Criterios de inclusión explícitos	Todos los individuos comienzan en el mismo punto de progresión de la enfermedad	Seguimiento suficientemente largo para el evento deseado	Se evaluaron los resultados con criterio objetivo Dicha evaluación se realizó de forma cegada	Si se realizaron comparaciones entre subgrupos se realizó una descripción de las series y la distribución de los factores pronósticos
Bastarrika 2005 ¹⁸	ND Si relevante	Sí	Sí	No	Sí	No aplicable
Chong, 2005 ²⁴	ND Si relevante	Sí	Si	No	Sí No	No
ELCAP 2006 ¹⁴	ND sobre la muestra Si relevante	Sí	Si	No en toda la muestra	Sí No	No aplicable
McRedmond 2005 ²¹	ND sobre la muestra Si relevante	Sí	Sí	No	Sí No	No aplicable
Novello 2005 ²³	ND sobre la muestra Si relevante	Sí	Sí	No	Sí No	No aplicable
Picozzi 2005 ¹	ND sobre la muestra Si relevante	Sí	Sí	No	Si No	No aplicable
Shaham 2006 ¹⁹	ND sobre la muestra No	Si	Si	ND	No	No aplicable
Stephenson 2006 ²⁰	ND sobre la muestra Sí relevante	Sí	Sí	ND	Sí No	No aplicable
Swensen 2005 ¹⁷	ND sobre la muestra Si relevante	Sí	Sí	No	Sí No	No aplicable
Vierikko 2006	No representativa Si relevante	Sí	Sí	No	Sí Sí (cegado a los datos clínicos)	No aplicable

Abreviaturas: ND: no datos

ENSAYO CLÍNICO									
Autor y Año	Asignación a los grupos adecuadamente randomizada	Adecuado enmascaramiento de la asignación	Grupos similares al inicio del estudio	Criterios de inclusión especificado	Cegamiento del evaluador	Cegamiento del investigador	Cegamiento del paciente	La estimación del efecto es adecuada y los resultados precisos	Se realizó un análisis por intención de tratar
Gohagan 2005 ²²	ND	ND	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No aplicable
Abreviaturas: ND: no datos									



JUNTA DE ANDALUCIA