



Original

Cribado de cáncer de pulmón: catorce años de experiencia del Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TBDR de Pamplona (P-IELCAP)



Pablo Sanchez-Salcedo^a, Juan Berto^a, Juan P. de-Torres^a, Arantzazu Campo^a, Ana B. Alcaide^a, Gorka Bastarrika^b, Jesús C. Pueyo^b, Alberto Villanueva^b, José I. Echeveste^c, María D. Lozano^c, María J. García-Velloso^d, Luis M. Seijo^e, Javier García^f, Wenceslao Torre^g, María J. Pajares^h, Ruben Pío^h, Luis M. Montuenga^h y Javier J. Zulueta^{a,*}

^a Departamento de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^b Departamento de Radiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^c Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^d Departamento de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^e Departamento de Neumología, IIS - Fundación Jiménez Díaz, CIBERES, Madrid, España

^f Departamento de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España

^g Departamento de Cirugía Torácica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^h Centro de Investigación Médica Aplicada - CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de julio de 2014

Aceptado el 10 de septiembre de 2014

On-line el 29 de enero de 2015

Palabras clave:

Cribado de cáncer de pulmón

TBDR

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Enfisema

España

R E S U M E N

Introducción y objetivos: La experiencia europea en relación con el cribado de cáncer de pulmón con tomografía de baja dosis de radiación (TBDR) es amplia. Sin embargo, la evidencia sobre la experiencia en España es limitada. Nuestro objetivo es presentar los resultados del programa de cribado de cáncer de pulmón más largo de España.

Métodos: El Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TBDR de Pamplona (P-IELCAP) viene reclutando individuos de manera activa desde el año 2000 siguiendo el protocolo IELCAP. Se incluyen individuos ≥ 40 años de edad, fumadores o ex fumadores (consumo acumulado ≥ 10 paquetes-año). Los resultados se comparan con los de otros estudios europeos.

Resultados: Un total de 2.989 participantes fueron reclutados hasta marzo de 2014 (73% varones), realizando una mediana de 2 (IQR 1-3) rondas de cribado por individuo. Se detectaron 60 cánceres de pulmón en 53 participantes (73% en estadio I). Adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente. La proporción de prevalencia e incidencia de cáncer de pulmón fue del 1,0 y del 1,4%, respectivamente, con una tasa de detección anual de 0,41. La tasa de supervivencia a 10 años de los pacientes con cáncer de pulmón fue del 70%. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema son importantes factores de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón.

Conclusiones: La experiencia del programa de cribado de cáncer de pulmón más largo de España es comparable con lo descrito en el resto de Europa y confirma la viabilidad y la eficacia del cribado mediante TBDR.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Lung Cancer Screening: Fourteen Year Experience of the Pamplona Early Detection Program (P-IELCAP)

A B S T R A C T

Keywords:

Lung cancer screening

LDCT

Introduction and objectives: European experience regarding lung cancer screening using low-dose chest CT (LDCT) is available. However, there is limited data on the Spanish experience in this matter. Our aim is to present the results from the longest ongoing screening program in Spain.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jzulueta@unav.es (J.J. Zulueta).

Chronic obstructive pulmonary disease
Emphysema
Spain

Methodology: The Pamplona International Early Lung Cancer Detection Program (P-IELCAP) is actively screening participants for lung cancer using LDCT since year 2000 following the IELCAP protocol, including spirometric assessments. Men and women, ≥ 40 years of age, current or former smokers with a tobacco history of ≥ 10 pack-years are included. Results are compared to those from other European trials.

Results: A total of 2989 participants were screened until March 2014 (73% male). A median of 2 (IQR 1-3) annual screening rounds were performed. Sixty lung cancers were detected in 53 participants (73% in Stage I). Adenocarcinoma was the most frequent. The lung cancer prevalence and incidence proportion was 1.0% and 1.4%, respectively, with an annual detection rate of 0.41. The estimated 10-year survival rate among individuals with lung cancer was 70%. Chronic obstructive pulmonary disease and emphysema are important lung cancer predictors.

Conclusions: The experience in Spain's longest lung cancer screening program is comparable to what has been described in the rest of Europe, and confirms the feasibility and efficacy of lung cancer screening using LDCT.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los estudios de cribado de cáncer de pulmón con tomografía torácica de baja dosis de radiación (TBDR) comenzaron hace casi 2 décadas, cuyos resultados sugirieron que el cribado era útil para detectar casos de cáncer de pulmón en fases tempranas¹⁻⁴. El Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón (I-ELCAP), un ensayo que incluyó a más de 30.000 sujetos para participar en un programa de cribado con TBDR, encontró que el 85% de sus casos de cáncer de pulmón se encontraban en estadio clínico I, con una tasa estimada de supervivencia a 10 años del 88%⁵. Posteriormente, los resultados del *National Lung Screening Trial* (NLST) mostraron una reducción significativa de la mortalidad específica por cáncer de pulmón en el grupo de cribado con TBDR⁶. Estos estudios alentaron al grupo de trabajo estadounidense *United States Preventive Task Force* (USPSTF) a recomendar el cribado con TBDR para el cáncer de pulmón⁷.

La experiencia europea en cribado de cáncer de pulmón es muy importante. Resultados iniciales de una cohorte alemana fueron publicados en 2002 y, más tarde, en 2012 el ensayo *Lung Cancer Screening Intervention* (LUSI)^{2,8}. Otros países europeos, como los Países Bajos⁹, Bélgica⁹, Francia¹⁰, Dinamarca¹¹ e Italia^{12,13}, con los estudios *NEderlands Leuven longkanker Screenings ONderzoek* (NELSON)⁹, *DEPISCAN*¹⁰, *Danish Lung Cancer Screening Trial* (DLCST)¹¹, *Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays* (DANTE)¹² e *ITALUNG*¹³, respectivamente, también han sido activos en este terreno.

Hasta hace poco, antes que el Instituto Oncológico de Valencia (IVO) se uniera como sede de I-ELCAP y empezara a reunir participantes para dicho estudio, la experiencia en España se limitaba a un único centro en Pamplona donde se realizaba cribado de cáncer de pulmón de forma activa desde el año 2000, también como parte de I-ELCAP⁵. Los datos preliminares de nuestros primeros años de cribado ya se han descrito con anterioridad, aunque se centraban en el valor del enfisema y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como factores de riesgo para el cáncer de pulmón, así como el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) con F-18-fluorodeoxiglucosa^{14,15}. Con más de una década de experiencia y el doble de pacientes cribados y cánceres diagnosticados, re-analizamos toda nuestra cohorte para describir los resultados del programa activo de cribado de cáncer de pulmón más largo de España.

Materiales y métodos

Participantes

Los sujetos considerados para el estudio pertenecen al Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TBDR

de Pamplona (P-IELCAP), en España, y fueron reclutados entre septiembre de 2000 y abril de 2014, como parte del I-ELCAP⁵. Detalles específicos sobre el reclutamiento de sujetos, las características de la TBDR, el protocolo de detección de cáncer de pulmón, la evaluación de enfisema y obstrucción al flujo aéreo, han sido detallados anteriormente^{14,16}. En síntesis, incluimos varones y mujeres, de 40 años o más, fumadores o exfumadores con historial de tabaquismo de ≥ 10 paquetes-año, sin síntomas de cáncer de pulmón. A diferencia de nuestro estudio anterior, ampliamos nuestros datos basales e incluimos estado de tabaquismo (fumador o ex fumador), índice de masa corporal (IMC, calculado dividiendo el peso del sujeto en kilos por el cuadrado de su altura en metros), antecedentes familiares del cáncer de pulmón (presente o ausente) y tiempo desde que han dejado de fumar en años.

A cada participante se le realizó una TBDR y una espirometría al inicio del estudio y en la visita de revisión al año o antes, conforme al protocolo del I-ELCAP¹⁶. A aquellos sujetos con un TBDR negativo (sin nódulos pulmonares o con nódulos no calcificados < 5 mm) se les programaba una visita anual. Para los resultados positivos (nódulo no calcificado ≥ 5 mm) se precisaron estudios diagnósticos adicionales, incluyendo cualquiera de los siguientes, en función del tamaño y las características del nódulo: PET, antibióticos, repetición de la TBDR a los 3 meses, punción-aspiración por aguja fina o biopsia quirúrgica¹⁶. A los sujetos cuyas pruebas no sugirieron ni confirmaron neoplasia maligna se les invitó a continuar con el cribado anual. También se realizó el seguimiento anual a los participantes diagnosticados con cáncer de pulmón. No hubo límites en cuanto al número de rondas de cribado. El enfisema se midió cualitativamente y la obstrucción al flujo aéreo se estableció según las recomendaciones de la *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) (relación de volumen respiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada [VEF1/CVF] $< 70\%$)¹⁷. La Comisión de Ética de la Universidad de Navarra aprobó el protocolo del ensayo y todos los sujetos firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión.

Análisis de datos

Los datos cuantitativos con distribución normal se muestran como promedio \pm desviación estándar (DE) y los datos que no siguen una distribución normal se muestran como mediana y rango intercuartil (IQR). Los datos categóricos se describieron mediante frecuencias relativas. Los datos de fiabilidad interlector y coeficiente κ para la evaluación visual del enfisema mediante TBDR, se mencionan en nuestro estudio anterior¹⁴.

Las proporciones de prevalencia e incidencia de cáncer de pulmón se calcularon en función de si el diagnóstico se realizó con el TBDR basal o en alguna de las rondas de seguimiento,

respectivamente. Los cálculos se basaron en el número de sujetos a los que se les diagnosticó cáncer de pulmón. Al dividir la tasa de incidencia entre la mediana del tiempo de seguimiento, se obtuvo la tasa de detección anual de cáncer de pulmón. El inverso de éste último estimó el número de personas que habría que cribar en un año para detectar un caso de cáncer de pulmón (NND)¹⁸.

Se empleó el método de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón respecto a diversas variables, con especial énfasis en EPOC y enfisema. Las variables empleadas para ajustar el análisis multifactorial incluyeron edad, sexo, paquetes-año de tabaquismo, IMC, antecedentes familiares de cáncer de pulmón y si era fumador al inicio del estudio.

Se revisaron las historias clínicas para obtener los datos de mortalidad de los pacientes con cáncer de pulmón y se elaboró una curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

Se consideró estadísticamente significativo un valor p inferior a 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante SPSS Statistics 20.0 para Windows (IBM, Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Se incluyó a un total de 2.989 sujetos en el programa de cribado. En la [tabla 1](#) se enumeran sus características iniciales. Los participantes fueron predominantemente varones (73%), con una mediana de edad de 55 años (49-62). La mayoría eran fumadores en el momento de inicio del estudio, con un historial de tabaquismo de 32 (20-46) paquetes-año. El 25% de la población estudiada presentaba EPOC, de los cuales el 93% tenían enfermedad leve o moderada (grados GOLD 1 o 2) y el 24%, signos de enfisema en la TBDR inicial. Más de la mitad de la muestra participó en 2 o más rondas de cribado. No hubo diferencias significativas en las características iniciales entre los participantes que intervinieron en una, y dos o más rondas, excepto por lo que respecta a la distribución de la gravedad de la EPOC ([tabla 1](#)). Aquellos participantes adherentes al estudio tuvieron una mediana de seguimiento de 42 (22-73) meses y 3 (2-5) rondas de cribado.

Se diagnosticó a un total de 53 participantes con cáncer de pulmón: 29 en la primera ronda de cribado (1,0% de proporción de prevalencia) y 24 en las siguientes rondas (1,4% de proporción de incidencia). Tras la ronda inicial de cribado, la tasa de detección anual de cáncer de pulmón fue 0,41 y el número estimado de sujetos necesarios cribar en un año para detectar un cáncer de pulmón fue 245. Se detectaron 2 tumores sincrónicos en un participante en su octava ronda anual de cribado (carcinoma epidermoide y adenocarcinoma) y se diagnosticó un segundo cáncer de pulmón

en 6 sujetos con cáncer de pulmón prevalente en una de las visitas de seguimiento (tumor metacrónico). La diferencia entre los 2 diagnósticos fue 48 (34-75) meses. Todos los tumores metacrónicos presentaron el mismo patrón histológico y estadio que el primer tumor, excepto 2 casos, donde se detectó un estadio más avanzado en el segundo cáncer. De las 60 muestras disponibles, la gran mayoría de cánceres de pulmón fueron carcinomas no microcíticos de pulmón (CNMP), de los cuales el 55% fueron adenocarcinomas, seguidos por los carcinomas epidermoides (22%). Más de un tercio de los adenocarcinomas identificados presentaban un componente de carcinoma in situ. El 82% de los cánceres se encontraban en fase precoz (estadios I y II) y el 7%, en estadio IV. De los 5 casos de carcinoma microcítico de pulmón (CMP), 4 fueron enfermedad avanzada. En la [tabla 2](#) se muestran las características de los casos de cáncer de pulmón de toda nuestra cohorte, y estratificada por ronda de cribado.

Las diferencias entre los sujetos con y sin cáncer de pulmón figuran en la [tabla 3](#). Los sujetos con cáncer de pulmón eran significativamente mayores (5 años de diferencia, $p < 0,001$), tenían un historial de tabaquismo mayor (diferencia de 20 paquetes-año, $p < 0,001$) con una proporción significativamente mayor de obstrucción aérea y enfisema. También se observó una peor función pulmonar expresada como menor VEF1% predicho (VEF1%p) y menor relación VEF1/CVF en los participantes que desarrollaron cáncer de pulmón.

En la [tabla 4A](#) se muestran los resultados del análisis monofactorial. Se halló una asociación significativa entre cáncer de pulmón y edad, número de paquetes-año, EPOC, enfisema y volumen espiratorio forzado en el primer segundo como porcentaje del predicho (VEF1%p). En el análisis multifactorial, tras ajustarlo por edad, sexo y paquetes-año (modelo 1), la EPOC y el enfisema fueron factores de riesgo significativos para el cáncer de pulmón (HR 4,52; IC 95%: 2,50-8,18, $p < 0,001$; HR 4,52; IC 95%: 2,56-7,95, $p < 0,001$, respectivamente). Después de añadir el IMC, la condición de fumador al inicio del estudio y los antecedentes familiares de cáncer de pulmón al modelo anterior, el riesgo se atenuó ligeramente, sin que fuera menos significativo. En el modelo 3, donde se incluyeron EPOC y enfisema en un modelo único, ambos siguieron siendo factores de riesgo significativos: HR 3,41; IC 95%: 1,85-6,29, $p < 0,001$, y HR 3,26; IC 95%: 1,82-5,85, $p < 0,001$ para EPOC y enfisema, respectivamente ([tabla 4B](#)).

Fallecieron 12 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón (23%). La mayoría (58%) presentaba enfermedad avanzada (cáncer de pulmón en estadios III-IV o enfermedad avanzada en CMP). La tasa de supervivencia a 10 años entre los 53 sujetos con cáncer de

Tabla 1
Características iniciales de la población del estudio

Característica	P-IELCAP N	Una ronda de cribado 1.308	Dos o más rondas 1.681	p
Edad	55 (49-62)	55 (48-62)	55 (50-62)	0,22
Hombres, %	73	71	74	0,05
IMC	28 ± 4	28 ± 5	27 ± 4	0,22
Paquetes-año	32 (20-46)	31 (20-48)	32 (22-46)	0,15
Fumadores, %	64	64	64	0,89
Tiempo transcurrido desde el último cigarrillo, años	6 (2-14)	6 (1-13)	7 (2-15)	0,048
Seguimiento, meses	13 (0,1-49)	0,1 (0,1-0,1)	42 (22-73)	< 0,001
Rondas de cribado por sujeto	2 (1-3)	1 (1-1)	3 (2-5)	< 0,001
Antecedentes familiares de cáncer de pulmón, %	19	18	19	0,28
Resultados de la espirometría				
Obstrucción aérea %	25	23	25	0,28
GOLD 1, %	56	57	55	0,72
GOLD 2, %	37	32	40	0,04
GOLD 3, %	6	10	5	0,01
GOLD 4, %	1	1	0	0,01
Enfisema en TBDR, %	24	25	23	0,32

GOLD: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease; IMC: índice de masa corporal; P-IELCAP: Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TBDR de Pamplona; TBDR: tomografía computarizada torácica de baja dosis de radiación.

Tabla 2
Características de los diagnósticos de cáncer de pulmón

Variable	Cohorte completa	Ronda de prevalencia	Rondas de incidencia
Participantes con cáncer de pulmón	53	29	24
Distribución histológica, n^a	60	29	31
Adenocarcinoma, n (%)	33 (55)	19 (66)	14 (45)
Epidermoide, n (%)	13 (22)	4 (14)	9 (29)
De célula grande, n (%)	7 (12)	3 (10)	4 (13)
Microcítico, n (%)	5 (8)	2 (7)	3 (10)
Otros, n (%) ^b	2 (3)	1 (3)	1 (3)
Componente CIS, n (%) ^c	12 (36)	7 (37)	5 (36)
Estadificación^a			
CNMP, n	55	27	28
Estadio I, %	40 (73)	24 (89)	16 (57)
Estadio II, %	5 (9)	1 (3,7)	4 (14)
Estadio III, %	6 (11)	1 (3,7)	5 (18)
Estadio IV, %	4 (7)	1 (3,7)	3 (11)
CMP, n	5	2	3
Enfermedad limitada	1 (20)	1 (50)	0 (0)
Enfermedad avanzada	4 (80)	1 (50)	3 (100)
Fallecimientos, n (%)^d	12 (23)	5 (17)	7 (29)
Estadio precoz (I-II), n (%)	5 (42)	4 (80)	1 (14)
Estadio avanzado (III-IV), n (%)	4 (33)	0 (0)	4 (57)
Enfermedad limitada	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enfermedad avanzada	3 (25)	1 (20)	2 (29)

CIS: carcinoma in situ; CMP: carcinoma microcítico de pulmón; CNMP: carcinoma no microcítico de pulmón.

^a Se incluye un paciente con tumor sincrónico y 6 pacientes con tumores metacrónicos. El estadio y la histología de cada tumor se tienen en cuenta por separado.

^b Otros incluyen tumores carcinoides.

^c Proporción de CIS en adenocarcinomas.

^d Fallecimientos respecto a los participantes con cáncer de pulmón.

pulmón fue del 70%. Si consideramos solo a los sujetos con cáncer de pulmón en estadio I, la tasa de supervivencia a 10 años mejoró hasta el 80%. El promedio de supervivencia fue 110 (IC95%: 93-127) meses y 127 (IC95%: 111-143) meses para todos los sujetos diagnosticados con cáncer de pulmón y los que tenían enfermedad en estadio I, respectivamente (fig. 1).

Discusión

Este estudio presenta la experiencia del programa de cribado de cáncer de pulmón con TBDR más largo de España y contribuye a la experiencia europea en este asunto.

Nuestros resultados son comparables con lo publicado en otros países en cuanto a prevalencia, incidencia, histología y estadificación del cáncer de pulmón. Si consideramos únicamente la ronda inicial de cribado, nuestra proporción de prevalencia de cáncer de pulmón fue del 1,0%. Si bien en el ensayo NLST de Estados Unidos la

prevalencia fue del 1,0%¹⁹, en Europa estas tasas variaron ampliamente en los estudios: del 0,8% en el DLCST hasta el 2,4% en el DEPISCAN^{10,11} (tabla 5A). El P-IELCAP tuvo la mayor proporción de cánceres de pulmón en estadio I en la ronda inicial de cribado, con una diferencia media del 30% respecto al resto de estudios. Tan solo el ensayo LUSI mostró resultados similares a los nuestros, probablemente porque su evaluación también se basa en el ELCAP, lo que destaca el valor de aplicar un protocolo estándar^{1,8}. Los criterios de inclusión de cada estudio podrían explicar las diferencias en las proporciones de prevalencia en comparación con otras cohortes. Por ejemplo, el P-IELCAP reclutó a participantes más jóvenes con menor umbral de historial de tabaquismo que los empleados en otros estudios.

Al considerar los diagnósticos de cáncer de pulmón en los cribados anuales, la proporción de incidencia del P-IELCAP fue del 1,4% (tabla 5B). Este resultado fue comparable al del ITALUNG (1,4%), pero mucho menor que el observado en el DLCST (2,6%) y el DANTE

Tabla 3
Diferencias en las características iniciales entre los sujetos con y sin cáncer de pulmón

Característica	Cáncer de pulmón (n=53)	No cáncer de pulmón (n=2.936)	Valor p
Edad	60 (55-65)	55 (49-62)	< 0,001
Hombres, %	83	73	0,10
IMC	27 ± 5	28 ± 4	0,05
Paquetes-año	52 (37-77)	31 (20-46)	< 0,001
Fumadores, %	74	64	0,24
Tiempo transcurrido desde el último cigarrillo, años	6 (2-18)	6 (2-14)	0,65
Antecedentes familiares de cáncer de pulmón, %	25	19	0,28
Resultados de la espirometría			
Obstrucción aérea %	66	24	< 0,001
GOLD 1, %	66	55	0,22
GOLD 2, %	28	37	0,30
GOLD 3, %	6	7	0,81
GOLD 4, %	0	1	0,62
Enfisema por TBDR %	60	23	< 0,001

GOLD: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease; IMC: índice de masa corporal; TBDR: tomografía computarizada torácica de baja dosis de radiación. Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartil, RIC).

Tabla 4

Análisis de regresión monofactorial y multifactorial de Cox para evaluar el riesgo de cáncer de pulmón

Variable	HR (IC 95%)	p	
<i>A. Análisis monofactorial</i>			
Edad	1,06 (1,03-1,09)	< 0,001	
IMC	0,94 (0,88-1,01)	0,07	
Sexo masculino	1,65 (0,81-3,39)	0,17	
Paquetes-año	1,03 (1,02-1,04)	< 0,001	
Fumador actual	1,24 (0,68-2,26)	0,49	
Antecedentes familiares de cáncer de pulmón	1,34 (0,72-2,52)	0,35	
EPOC	6,09 (3,44-10,76)	< 0,001	
Enfisema	5,57 (3,20-9,68)	< 0,001	
VEF1%p	0,97 (0,96-0,98)	< 0,001	
Variable	Modelo 1 HR (IC 95%)	Modelo 2 HR (IC 95%)	Modelo 3 HR (IC 95%)
<i>B. Análisis multifactorial</i>			
EPOC	4,52 (2,50-8,18)	4,42 (2,44-7,99)	3,41 (1,85-6,29)
Enfisema	4,52 (2,56-7,95)	4,20 (2,37-7,44)	3,26 (1,82-5,85)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VEF1%p: volumen espiratorio forzado en el primer segundo como % del predicho; IMC: índice de masa corporal; HR: hazard ratio.

Modelos de adaptación. Modelo 1: edad, sexo, paquetes-año de tabaquismo. Modelo 2: edad, sexo, paquetes-año, IMC, ser fumador actual y antecedentes familiares de cáncer de pulmón. Modelo 3: edad, sexo, paquetes-año, EPOC y enfisema.

(2,9%)²⁰⁻²². Al ajustar las proporciones de incidencia con la duración de cada estudio (tasa de detección anual), los resultados fueron más homogéneos. La tasa de detección anual del P-IELCAP (0,41) fue comparable a los resultados de los ensayos NELSON (0,45) e ITALUNG (0,36)^{20,23}, mientras que la diferencia respecto al DLCST se atenuó levemente²¹. Las diferencias entre los estudios podrían deberse a los criterios de inclusión de cada ensayo, los métodos de reclutamiento (como invitaciones por correo masivo empleados en otros estudios), el protocolo de TBDR (colimación y espesor del corte), número de rondas de cribado e intervalo entre cada ronda, protocolo de evaluación de nódulo/cáncer pulmonar (diámetro o volumen del nódulo o tiempo de duplicación del nódulo), entre otros. Las características inherentes de los participantes respecto a la zona geográfica a la que pertenecen también podrían afectar los resultados.

El adenocarcinoma fue el patrón histológico más frecuente hallado en nuestro estudio, en consonancia con las observaciones de otras cohortes de cribado^{8,10,19-21}.

La proporción de cánceres de pulmón en estadio I detectados en las rondas de incidencia se redujo significativamente en el P-IELCAP (del 89 al 57%). En cuanto a los estudios europeos mencionados,

solo el ensayo DANTE mostró un comportamiento similar, pero no de la misma envergadura²². Sin embargo, esta tendencia también se ha identificado en otros estudios²⁴, como el *Lung Screening Study* (53 al 25%)²⁵, el *Pittsburgh Lung Screening Study* (58 al 37%)²⁶ y un estudio de Swensen et al. (71% a 50%)²⁷. La proporción de cánceres en estadio I hallada en las rondas de incidencia del P-IELCAP (57%) está en línea con otras series, como DANTE (53%) y NLST (65%)^{22,28}.

Tal y como ya se ha explicado, el P-IELCAP fue uno de los muchos centros que participó en el I-ELCAP, y una parte de nuestra cohorte se incluyó en el artículo de 2006 donde se reunió a más de 30.000 participantes de centros en Norteamérica, Europa y Asia⁵. Con solo una fracción de participantes de este último (11%), los resultados del P-IELCAP concordaron con los del I-ELCAP, especialmente en la ronda inicial de cribado (1,3% de prevalencia y 85% de cáncer de pulmón en estadio I en el I-ELCAP, en comparación con el 1% de prevalencia y el 89% de cáncer de pulmón en estadio I en el P-IELCAP). No obstante, se hallaron algunas diferencias en las rondas de incidencia, ya que aunque la proporción de incidencia fue mucho menor en el I-ELCAP (0,3% vs.1,4% en el P-IELCAP), I-ELCAP mantuvo una alta tasa de detección de cáncer de pulmón en

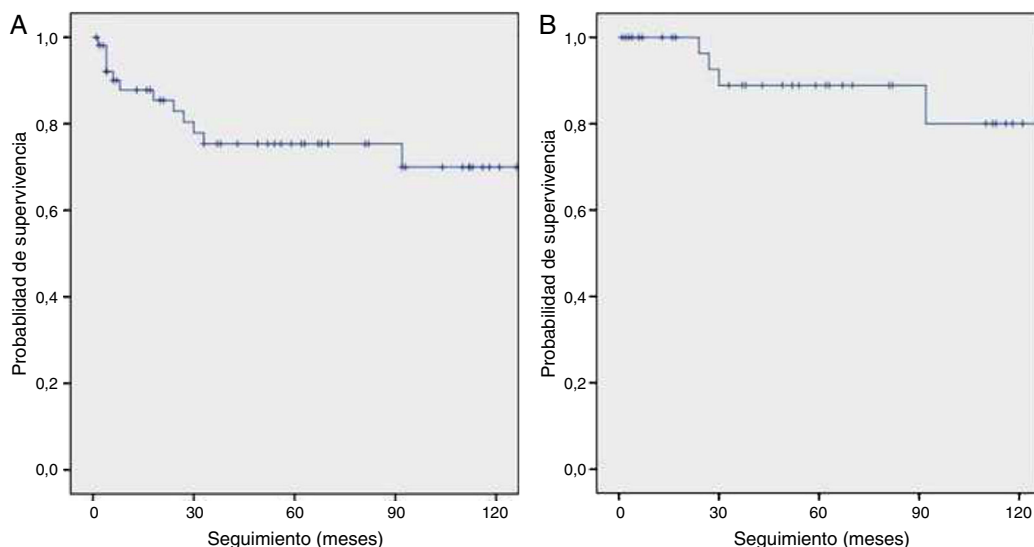


Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para (A) el número total de participantes con cáncer de pulmón y (B) aquellos en estadio I.

Tabla 5
Diferencias en las proporciones de prevalencia e incidencia de cáncer de pulmón entre estudios

Cohorte	n	Participantes con cáncer de pulmón	Prevalencia	Estadio I (%)		
A. Resultados de la ronda inicial de cribado						
P-IELCAP ^a	2.989	29	1,0%	89		
NLST	26.309	270	1,0%	57		
DLCST	2.052	17	0,8%	59		
NELSON ^a	7.557	70	0,9%	64		
LUSI	2.029	22	1,1%	82		
ITALUNG ^a	1.406	20	1,4%	50		
DANTE ^a	1.276	28	2,2%	57		
DEPISCAN	336	8	2,4%	38		
Cohorte	n	Participantes con cáncer de pulmón	Incidencia	Duración (años)	Tasa de detección anual	Estadio I (%)
B. Resultados de la segunda y/o siguientes rondas de cribado						
P-IELCAP ^a	1681	24	1,4%	3,5	0,41	57
NLST	24715	379	1,5%	6,5	0,24	65
DLCST	1976	52	2,6%	4	0,66	73
NELSON ^a	7294	130	1,8%	4	0,45	74 ^b
ITALUNG ^a	1263	18	1,4%	4	0,36	76
DANTE ^a	1114	32	2,9%	2,81	1,02	53
LUSI	ND	ND	ND	ND	ND	ND
DEPISCAN	ND	ND	ND	ND	ND	ND

DANTE: *Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays*; DLCST: *Danish Lung Cancer Screening Trial*; LUSI: *German Lung Cancer Screening Intervention Trial*; ND: datos no disponibles para el cálculo; NELSON: *NEderlands Leuvens longkanker Screenings ONderzoek*; NLST: *National Lung Screening Trial*; P-IELCAP: Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TBDR de Pamplona.

^a Estos estudios incluyen a sujetos con tumores sincrónicos o metacrónicos. Las tasas de prevalencia e incidencia se basan en el número de sujetos diagnosticados con cáncer de pulmón, en vez del número total de cánceres.

^b Datos solo disponibles de los primeros 54 cánceres de pulmón detectados en las rondas de incidencia.

estadio I (86% vs. 57% en el P-IELCAP). A pesar de esta diferencia, las tasas de supervivencia a 10 años en pacientes con patología en estadio I fueron comparables en ambos estudios (80% en P-IELCAP y 88% en I-ELCAP, respectivamente) (fig. 1B)⁵.

Estos resultados muestran que el cribado de cáncer de pulmón con TBDR en un centro español resulta viable y efectivo. Sin embargo, este estudio se realizó en un centro privado y podría no ser totalmente reproducible en instituciones públicas en un país donde predomina la asistencia sanitaria pública. En esas circunstancias, el uso de recursos y los costes podrían suponer limitaciones importantes. En cuanto a la rentabilidad, un análisis actuarial de una población de alto riesgo en Estados Unidos sugirió que ofrecer cribado de cáncer de pulmón como prestación de un seguro salvaría vidas a un coste relativamente bajo²⁹. Un aspecto claro y fundado en la mayoría de protocolos es que el cribado debería realizarse en centros médicos con equipos multidisciplinarios y centrándose en población de alto riesgo^{30,31}.

Nuestro estudio confirma además el valor de la EPOC y el enfisema como factores de riesgo importantes para el cáncer de pulmón en los programas de cribado. Ninguno de los estudios europeos aquí citados ha realizado esta evaluación. En cualquier caso, el NLST y el *Pittsburgh Lung Screening Study* (PLuSS) han confirmado el valor del enfisema a la hora de seleccionar a pacientes de alto riesgo^{32,33}. Esta observación se confirma además, al medir la densidad de incidencia de cáncer de pulmón, donde la EPOC y el enfisema triplican los valores de la cohorte original (23 y 21 cánceres de pulmón por 1.000 personas/año, respectivamente, al compararlo con la cohorte completa, 7 cánceres de pulmón por 1.000 personas/año). Resulta interesante que si un sujeto presentaba tanto EPOC como enfisema, la densidad de incidencia era máxima (39 cánceres de pulmón por 1.000 personas/año). Entre los pacientes con EPOC, la mayoría de diagnósticos de cáncer de pulmón se realizaron en sujetos con patología leve (33 casos en pacientes GOLD 1 y 2, mientras que solo se detectaron 2 cánceres de pulmón en pacientes con EPOC severo). Nuestros resultados coinciden con los de la cohorte de BODE, donde también se observó un incremento del riesgo en los casos de enfermedad leve^{34,35}. Sin

embargo, contrasta con los datos del PLuSS, donde los pacientes con EPOC grave presentaban un riesgo significativamente mayor de sufrir cáncer de pulmón³². En los 2 últimos decenios, los estudios han sido coherentes al describir la relación entre la EPOC y el cáncer de pulmón, e incluso se ha confirmado su importancia en un entorno de cribado de cáncer de pulmón^{14,32,36,37}. Otros factores, como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de EPOC y la aparición del cáncer de pulmón, también han mostrado una fuerte asociación³⁸.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el P-IELCAP es un ensayo de cribado monocéntrico de grupo único de estudio, de modo que las comparaciones con los ensayos aleatorizados que se mencionan deben interpretarse con cautela. Dichos estudios se eligieron con el fin de comparar la experiencia española con la de otros países europeos. De fuera de Europa, solo se incluyeron los resultados del ensayo NLST porque son una referencia en este campo⁶. En segundo lugar, la adherencia al cribado en nuestro estudio fue baja: solo el 56% de los participantes intervinieron en, al menos, una segunda ronda de cribado, en comparación con la adherencia superior al 90% observada en la mayoría de los ensayos citados. Esta sería una limitación importante si comparásemos los resultados globales. Creemos que minimizamos esta limitación al medir las proporciones de prevalencia e incidencia independientemente, con los participantes que intervinieron en una y dos o más rondas de cribado, respectivamente. De este modo, el grupo de adherencia fue comparable con los demás ensayos en cuanto a seguimiento y número de rondas de cribado. Ya hemos analizado previamente la cuestión de la baja adherencia en nuestro programa de cribado. Descubrimos que variaba en función del sexo, la distancia al centro de referencia, la motivación del participante y la percepción del riesgo, entre otros³⁹. En tercer lugar, es probable que exista un sesgo de selección, sobre todo un efecto de voluntario sano. Esto último ya ha sido descrito con detenimiento por Dominianni et al.⁴⁰ en un entorno de cribado radiológico de cáncer de pulmón, donde los participantes del grupo de intervención tuvieron mayor mortalidad por cáncer de pulmón que el grupo control. En nuestro estudio, aunque no hubo diferencias significativas en

la función pulmonar inicial (FEV1%p) entre los que intervinieron en una o más rondas de cribado, en el subgrupo de pacientes con EPOC los casos más leves fueron los que mejor habían cumplido el calendario de consultas programadas. No tratamos el tema del sobrediagnóstico en este estudio porque no hay grupo control. No obstante, la reducción significativa de la mortalidad por cáncer de pulmón en el NLST demuestra que el sobrediagnóstico no resulta limitante⁶. En último lugar, en cuanto a posibles procedimientos innecesarios o falsos positivos, nos referimos al estudio I-ELCAP original, donde el 92% de las biopsias (492 de 535) realizadas tras una TBDR positiva conllevó un diagnóstico de neoplasia maligna⁵.

Concluimos que la experiencia del programa de cribado de cáncer de pulmón más largo de España es comparable con lo descrito en el resto de Europa, y confirma la viabilidad y la eficacia de este programa, empleando la TBDR. La EPOC y el enfisema son factores de riesgo importantes para el cáncer de pulmón y deberían tenerse en cuenta a la hora de seleccionar a los sujetos de alto riesgo para los programas de cribado.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado parcialmente con una beca (RD12/0036/0062) de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio Español de Economía y Competitividad y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) «Una manera de hacer Europa». Proyectos FIS: PI04/2404, PI07/0792, PI10/01652, PI11/01626.

Contribuciones al estudio

Diseño: PSS, JB, JpDt, AC, ABA, AV, JCP, MDL, MJGV, LMS, JG, GB, JJZ; Análisis e interpretación: PSS, JpDt, LMS, JJZ; Redacción del artículo en cuanto a contenido intelectual importante: PSS, JpDt, LMS, JJZ.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
- Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: Prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology*. 2002;222:773-81.
- Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer*. 2001;84:25-32.
- Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol*. 2002;20:911-20.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355:1763-71.
- Aberle D, Adams A, Berg C, Black W, Clapp J, Fagerstrom R, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
- Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: A systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Int Med*. 2013;159:411-20.
- Becker N, Motsch E, Gross M-L, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: Study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138:1475-86.
- Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WPTM, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007;120:868-74.
- Blanchon T, Bréchet J-M, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B, et al. Baseline results of the Depiscan study: A French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer*. 2007;58:50-8.
- Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial - overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol*. 2009;4:608-14.
- Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, et al. Lung cancer screening with spiral CT: Baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer*. 2008;59:355-63.
- Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascali M, Maria Carozzi F, Carozzi L, Comin C, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer*. 2009;64:34-40.
- De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest*. 2007;132:1932-8.
- Bastarrika G, García-Veloso 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.
- International Early Lung Cancer Action Program protocol [consultado 17 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.IELCAP.org>
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:347-65.
- Young RP, Hopkins RJ, Targeted CT. Image screening and its effect on lung cancer detection rate. *Chest*. 2013;144:1419-20.
- Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:1980-91.
- Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carozzi L, Falchini M, Carozzi FM, et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol*. 2013;8:866-75.
- Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: Status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax*. 2012;67:296-301.
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: Three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:445-53.
- Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: Three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J*. 2013;42:1659-67.
- Ruano-Ravina A, Pérez Ríos M, Fernández-Villar A. Lung cancer screening with low-dose computed tomography after the National Lung Screening Trial. The debate is still open. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:158-65.
- 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;47:9-15.
- Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, Fisher SN, Balogh P, Landreneau RJ, et al. The Pittsburgh Lung Screening Study (PLUSS): Outcomes within 3 years of a first computed tomography scan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:956-61.
- Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes A, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:508-13.
- Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2013;369:920-31.
- Pyenson BS, Sander MS, Jiang Y, Kahn H, Mulshine JL. An actuarial analysis shows that offering lung cancer screening as an insurance benefit would save lives at relatively low cost. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31:770-9.
- Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e78S-92S.
- Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, Onn A, Peled N. Screening for lung cancer: Time for large-scale screening by chest computed tomography. *Eur Respir J*. 2014;44:217-38.
- Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:738-44.
- Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med*. 2013;369:245-54.
- de Torres JP, Marín JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease - incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:913-9.
- de-Torres JP, Casanova C, Marín JM, Zagaceta J, Alcaide AB, Seijo LM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: A pilot study. *Respir Med*. 2013;107:702-7.
- Maldonado F, Bartholmai BJ, Swensen SJ, Midthun DE, Decker PA, Jett JR. Are airflow obstruction and radiographic evidence of emphysema risk factors for lung cancer? A nested case-control study using quantitative emphysema analysis. *Chest*. 2010;138:1295-302.

37. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009;34:380–6.
38. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, Hubbard RB, Tata LJ. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: The importance of smoking and timing of diagnosis. *J Thorac Oncol.* 2013;8:6–11.
39. Montes U, Seijo LM, Campo A, Alcaide AB, Bastarrika G, Zulueta JJ. Factors determining early adherence to a lung cancer screening protocol. *Eur Respir J.* 2007;30:532–7.
40. Dominioni L, Poli A, Mantovani W, Rotolo N, Imperatori A. Volunteer effect and compromised randomization in the Mayo Project of screening for lung cancer. *Eur J Epidemiol.* 2011;26:79–80.