



## Editorial

## Cribado en cáncer de pulmón: últimas evidencias

### Screening in Lung Cancer: The Latest Evidence

 Luis M. Seijo<sup>a,b,\*</sup>, Juan Carlos Trujillo<sup>c,d</sup> y Javier J. Zulueta<sup>e</sup>
<sup>a</sup> Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, España

<sup>c</sup> Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>d</sup> Coordinador Área de Oncología Torácica, SEPAR, España

<sup>e</sup> Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España


Los resultados del estudio *NEDerlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek* (NELSON) presentados en el último congreso de la IASLC en Toronto, Canadá, confirman los hallazgos del *National Lung Screening Trial* (NLST)<sup>1</sup>. Se trata del segundo ensayo prospectivo aleatorizado que avala la eficacia de los programas de cribado de cáncer de pulmón mediante el uso de tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TCBD). Tanto el estudio NELSON como el NLST han demostrado una reducción significativa y clínicamente relevante en la mortalidad por cáncer de pulmón atribuible a la TCBD anual<sup>2</sup>. Hay que tener en cuenta que estos resultados son fruto de un número reducido de rondas de cribado (4 en el estudio NELSON y 3 en el NLST). Por lo tanto, se espera que el beneficio real de un programa de cribado sea mayor, al prolongarse en el tiempo la realización de TCBD.

El cribado ya es una realidad en los EE. UU. donde las sociedades científicas, instituciones y aseguradoras recomiendan su implantación, adhiriéndose a los criterios de inclusión del NLST (edad  $\geq 55$  años y consumo tabáquico  $\geq 30$  paquetes-año)<sup>3</sup>. La evidencia acumulada en nuestro continente no gozaba hasta ahora del poder estadístico suficiente como para confirmar los hallazgos norteamericanos, motivo por el que se aguardaba con cierta expectación los resultados del estudio NELSON. El estudio europeo se consideraba necesario alegando que las idiosincrasias de los sistemas de salud y de la población europea no justificaban asumir como propias las recomendaciones de las sociedades científicas norteamericanas basadas en el diseño y los resultados del NLST. Además, el estudio NELSON se diseñó para explorar el uso de la volumetría, el tiempo de duplicación y la flexibilidad de los intervalos de cribado, en parte para reducir la tasa de falsos positivos y el gasto ocasionado por el cribado. Por último, los criterios de inclusión del estudio NELSON fueron menos restrictivos que los del NLST (edad  $\geq 50$  años, abstinencia  $\leq 10$  años, consumo de tabaco  $\geq 15$  paquetes-año). A pesar de disponer de un tamaño de muestra sensiblemente inferior al

norteamericano (15.822 vs. 53.454 individuos), el estudio NELSON ha demostrado una mayor reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón<sup>1</sup>. En el estudio europeo murieron 157 hombres por cáncer de pulmón en el grupo de cribado en comparación con 214 en el grupo control, lo que supone un *odds ratio* de 0,74 (IC95%: 0,60-0,91) a favor del cribado. Pero el beneficio fue mayor en las mujeres con un *odds ratio* de 0,61 (IC95%: 0,35-1,04), algo que ya se sospechaba en un análisis post-hoc de los resultados del NLST<sup>4</sup>. Como ejemplo de la eficacia del cribado cabe destacar que el 50% de los cánceres de pulmón detectados con TCBD en el estudio NELSON se encontraba en estadio I a en comparación con un 75% de estadios avanzados (III o IV) en el grupo control.

Los resultados del estudio NELSON, ostensiblemente mejores que los del NLST, apuntalan los esfuerzos dedicados a la implantación del cribado de cáncer de pulmón en Europa, incluyendo el documento de consenso de la ERS y la ESR publicado en 2015 así como el auspiciado por la SEPAR y otras sociedades científicas de ámbito nacional como la SERAM, SEOM, y la SECT publicado en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA en 2017<sup>5,6</sup>. Nuestra sociedad y sus miembros han sido pioneros en la implantación de programas de cribado. Tres centros españoles participan en la cohorte internacional ELCAP con más de 12.000 individuos incorporados a sus programas de detección precoz. Esta cifra casi duplica el número de pacientes cribados en el estudio NELSON con TCBD y los resultados obtenidos han sido excelentes<sup>7</sup>. De esta experiencia emana gran cantidad de evidencia no solo a favor del cribado sino de cómo hacerlo con éxito. Se suman a los hallazgos descritos, el refinamiento de aspectos fundamentales del cribado incluyendo la selección de pacientes, la adherencia al programa y las recomendaciones de seguimiento mediante el uso de modelos predictivos de regresión logística en diversas series de pacientes incluidos en programas de cribado<sup>8,9</sup>. La experiencia de nuestro país con el cribado ha demostrado la fortaleza del vínculo entre enfisema y cáncer de pulmón y mejorado nuestro conocimiento del riesgo compartido con la EPOC<sup>10</sup>. Se ha demostrado, además, que las apneas de sueño son frecuentes en pacientes con cáncer de pulmón, y que condicionan la aparición de nódulos sospechosos en la TCBD<sup>11,12</sup>. Lo mismo

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [lseijo@unav.es](mailto:lseijo@unav.es) (L.M. Seijo).

se podría decir de la enfermedad pulmonar intersticial incipiente, hallazgo infrecuente pero determinante en la TCBD<sup>13</sup>. Como consecuencia de todo ello, se han propuesto estrategias para optimizar los criterios de inclusión en programas de cribado, e incluso se han definido marcadores de valor pronóstico<sup>14,15</sup>. Cobra especial protagonismo en este sentido el enfisema, que añadido a los criterios convencionales de edad y tabaquismo incrementaría el valor predictivo positivo del programa de cribado, aunque se debería medir si dicho incremento está justificado por el posible aumento del coste y la complejidad del programa.

Queda mucho por hacer, pero sin programas de cribado seguiremos siendo testigos mudos de la elevada mortalidad causada por el cáncer de pulmón en nuestro país, no solo entre fumadores sino también entre aquellos que han conseguido dejar de fumar. Sigamos insistiendo en el abandono del hábito tabáquico sin dejar de poner en marcha las iniciativas plasmadas en el documento de consenso de 2017<sup>6</sup>.

### Conflicto de intereses

El Dr. Seijo ha recibido financiación de Menarini y Chiesi relacionada con proyectos de investigación sobre el cáncer de pulmón o el cribado y ha participado como ponente en foros o cursos organizados por Esteve, Roche, Medtronic, Astra Zeneca, y Suministros Hospitalarios, relacionados con el cáncer de pulmón. El Dr. Zulueta es empleado a tiempo parcial y accionista de VisionGate, Inc. El Dr. Trujillo no declara conflictos de interés relacionados con el cáncer de pulmón.

### Bibliografía

- De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. Effects of volume CT lung cancer screening: Mortality results of the NELSON randomized-controlled population based trial. 2018 World Conference on Lung Cancer. Abstract PL02.05. Septiembre 25, 2018.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al., National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Engl J Med.* 2011;365:395–409.
- Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;160:330–8.
- Pinsky PF1, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: Results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer.* 2013;119:3976–83.
- Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol.* 2015;25:2519–31.
- Garrido P, Sánchez M, Belda Sanchis J, Moreno Mata N, Artal A, Gayete A, et al. Reflexiones sobre la implementación del cribado mediante tomografía computarizada de baja dosis en personas con riesgo elevado de padecer cáncer de pulmón en España. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:568–73.
- Sanchez-Salcedo P, Berto J, de-Torres JP, Campo A, Alcaide AB, Bastarrika G, et al. Lung cancer screening: Fourteen year experience of the Pamplona Early Detection Program (P-IELCAP). *Arch Bronconeumol.* 2015;51:169–76.
- Sanchez-Salcedo P, Wilson DO, de-Torres JP, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Improving selection criteria for lung cancer screening: The potential role of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:924–31.
- 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.
- 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 computed tomography of the chest. *Chest.* 2007;132:1932–8.
- Cabezas E, Pérez-Warnisher MT, Troncoso MF, Gómez T, Melchor R, Pinillos EJ, et al. Sleep disordered breathing is highly prevalent in patients with lung cancer: Results of the Sleep Apnea in Lung Cancer Study. *Respiration.* 2019;97:119–24.
- Pérez-Warnisher MT, Cabezas E, Troncoso MF, Gómez T, Melchor R, Pinillos EJ, et al. Sleep disordered breathing and nocturnal hypoxemia are very prevalent in a lung cancer screening population and may condition lung cancer screening findings: Results of the prospective Sleep Apnea In Lung Cancer Screening (SAILS) study. *Sleep Med.* 2018;54:181–6.
- Campo A, Merino A, Gonzalez J, Marin M, Alcaide AB, DeTorres JP, et al. Interstitial lung disease in a lung cancer screening program: Prevalence and association with cancer. *Eur Respir J.* 2018;52:OA544, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003>.
- De-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:285–91.
- Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in lung cancer screening: Achievements, promises, and challenges. *J Thorac Oncol.* 2018;14:343–57.