

Original

Cribado de cáncer de pulmón: Supervivencia en un amplio programa de detección precoz en España (I-ELCAP)



José Cervera Deval^{a,*}, María Barrios Benito^a, Juan Carlos Peñalver Cuesta^b, Encarnación Martínez Pérez^c, Sergio Sandiego Contreras^d, Julia Cruz Mojarrieta^e, Karol de Aguiar Quevedo^b, Miguel Arraras Martínez^b y Estanislao Arana^{a,*}

^a Servicio de Radiodiagnóstico, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Cirugía Torácica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^c Unidad de Neumología, Servicio de Cirugía Torácica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^d Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^e Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de julio de 2021

Aceptado el 26 de octubre de 2021

On-line el 1 de noviembre de 2021

Palabras clave:

Cáncer de pulmón

Detección del cáncer de pulmón

Detección precoz

RESUMEN

Introducción y objetivo: El cáncer de pulmón (CP) se diagnostica habitualmente en estadios avanzados con una supervivencia media a cinco años del 12%. Ensayos como el *National Lung Screening Trial* (NLST) y el *Netherlands Levens longkanker Screenings Onderzoek* (NELSON) demuestran una reducción de la mortalidad que justifican la implantación del cribado en población de riesgo. Nuestro objetivo es presentar los resultados de supervivencia del programa de cribado de CP más amplio de España con tomografía computarizada de baja dosis (TCBD).

Métodos: Se analizaron los datos del programa Internacional de Detección Precoz de CP (IELCAP) en Valencia, España. Este programa reclutó fumadores o exfumadores con una edad entre 40- 80 años. Se comparan los resultados con otros programas de similar tamaño.

Resultados: Un total de 8.278 participantes fueron reclutados con al menos dos rondas de seguimiento, hasta noviembre de 2020 (62,8% varones), realizando una media de seis rondas de cribado por individuo. Diagnosticamos 239 tumores en 12 años de seguimiento. El adenocarcinoma fue el tumor más frecuente con un 61,3% en estadio I. Las tasas de prevalencia e incidencia fueron de 1,5% y 1,4%, respectivamente, con una tasa de detección anual de 0,17. Las tasas de supervivencia cáncer específica a cinco años fueron del 90 y del 80,1% a 10 años. La adherencia fue de 96,84%.

Conclusión: La experiencia del programa más amplio de España demuestra que la supervivencia se mejora cuando se realiza en equipos multidisciplinares con experiencia en CP y es similar a programas similares.

© 2021 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Lung Cancer Screening: Survival in an Extensive Early Detection Program in Spain (I-ELCAP)

ABSTRACT

Keywords:

Lung cancer

Lung cancer screening

Early detection

Introduction: Lung cancer (LC) is usually diagnosed at advanced stages with only a 12% 5-year survival. Trials as NLST and NELSON show a mortality decrease, which justifies implementation of lung cancer screening in risk population. Our objective was to show survival results of the largest LC screening program in Spain with low dosage computed tomography (LDCT).

Methods: Clinical records from International Early Lung Cancer Detection Program (IELCAP) at Valencia, Spain were analysed. This program recruited volunteers, ever-smokers aged 40-80 years, since 2008. Results are compared to those from other similar sizeable programs.

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: jcervera@fivo.org (J. Cervera Deval), aranae@ext.uv.es (E. Arana).

Results: A total of 8278 participants were screened with at least two-rounds until November 2020. A mean of 6 annual screening rounds were performed. We detected 239 tumours along 12-year follow-up. Adenocarcinoma was the most common histology, being 61.3% at stage I. The lung cancer prevalence and incidence proportion was 1.5% and 1.4%, respectively with an annual detection rate of 0.17. One-year survival and 10-year survival were 90% and 80.1%, respectively. Adherence was 96.84%.

Conclusion: Largest lung cancer screening in Spain shows that survival is improved when is performed in multidisciplinary team experienced in management of LC, and is comparable to similar screening programs.

© 2021 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer, con baja prevalencia y diagnóstico, habitualmente en estadios avanzados^{1,2}, con una supervivencia global a cinco años muy baja (6-18%)². En Europa hay alrededor de 400.000 casos diagnosticados y 300.000 muertes anuales por CP y una supervivencia media a cinco años del 12%³. En nuestro país, el CP es el tercer tumor en frecuencia^{4,5}, diagnosticándose alrededor de 29.000 nuevos casos-año. El consumo de tabaco es el factor etiopatogénico más importante (siete cada 10 casos), por lo que las campañas dirigidas a evitar el inicio del hábito, la suspensión del consumo y la implantación de medidas de detección precoz pueden reducir las tasas de morbilidad del CP⁶.

El principal objetivo de los programas de cribado de cáncer es diagnosticarlo, en estadios iniciales, cuando es curable⁷. Varias publicaciones mostraron que el CP puede ser detectado en estos estadios iniciales (85% de los casos) con tomografía computarizada de baja dosis (TCBD) y consecuentemente la supervivencia a 10 años alcanza el 88% para estadio I⁸⁻¹⁰.

Varios son los programas de cribado con TCBD que han demostrado su utilidad en población de riesgo. El *National Lung Screening Trial* (NLST) muestra una reducción de la mortalidad del 20% frente al cribado con radiografía de tórax después de una media de seguimiento de 6,5 años, por lo que la *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) lo recomienda (grado B) en fumadores de ≥ 20 paquetes-año con edades de 50-80 años o exfumadores de < 15 años¹¹.

Posteriormente (2015), la *European Respiratory Society* (ERS) y la *European Society of Radiology* (ESR) recomendaron el cribado de CP con TCBD¹² en programas integrales de calidad, en un entorno de ensayo clínico o asistencial, en centros médicos con equipos multidisciplinares que acrediten unos requisitos mínimos. Existen iniciativas en España reclamando el cribado, aunque el Ministerio de Sanidad, en su estrategia nacional de cáncer, no incluye el mismo¹³.

En Europa hay varios ensayos aleatorizados en marcha^{14,15}, como la *Multicentric Italian Lung Detection* (MILD) y *Netherlands-Leuven Longkanker Screenings ONderzoek* (NELSON) que, con criterios de inclusión menos restrictivos que el NLST, comunicó una reducción de la mortalidad por CP en varones (24%), y aun mayor (33-59%), en mujeres¹⁶, con un 50% de cánceres detectados con TCBD en estadio I, en comparación con un 75% de estadios avanzados en el grupo control. No obstante, la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Europeas (EUnetHTA) no recomienda dicha implantación¹⁷.

El objetivo principal es analizar la supervivencia y mortalidad de los CP diagnosticados mediante el cribado con TCBD en el programa más extenso de España, y como objetivo secundario describir las características de nuestra población incluida y la diagnosticada de CP.

Métodos

Desde junio de 2008 a noviembre de 2020, aprovechando la existencia de una unidad de cribado oportunista dependiente de

nuestra institución y previa encuesta telefónica, se han incluido 8.546 voluntarios asintomáticos. Los criterios de inclusión de 2008 a 2016 fueron a ≥ 50 años, fumadores de ≥ 10 paquetes-año, y a partir de 2016 a fumadores de ≥ 15 paquetes-año, y a exfumadores de < 15 años de abandono del hábito tabáquico, sin antecedente oncológico personal, salvo el carcinoma basocelular de piel, a los que se recogió el consentimiento informado aprobado por el Comité Ético de nuestro centro.

Tras recoger los datos epidemiológicos y factores de riesgo, se han seleccionado 8.278 voluntarios a los que se les realizó una TCBD basal, y al menos una de control anual, continuando en casos negativos con un tercer control anual y posteriores seguimientos cada 18 meses hasta los 72 meses. Se utilizó el protocolo I-ELCAP (*International Early Lung Cancer Action Program*)¹⁸ para diagnóstico y seguimiento de los hallazgos, disponible *online* en www.ielcap.org/protocols, realizando un análisis retrospectivo de los datos recogidos en esta cohorte.

Se consideró el estudio basal positivo ante nódulos no calcificados (NNC) sólidos o parcialmente sólidos ≥ 5 mm o nódulos no sólidos ≥ 8 mm en periodo 2008 a 2016, y a partir de esa fecha se consideró a los ≥ 6 mm, por cambios en protocolo I-ELCAP. En dicho caso se optó por control con TCBD en tres meses, tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) o biopsia, según criterios de tamaño o altamente sugestivos de malignidad. Si hubo sospecha de infección, se recomendó un tratamiento antibiótico y control con TCBD al mes. Si se evidenció una resolución parcial o completa, el siguiente control se realizó al año.

Se consideraron tumores prevalentes aquellos nódulos presentes en el estudio basal e incidentes los de nueva aparición durante el seguimiento con TCBD y diagnosticados de cáncer. Se consideró falso positivo en cribado los hallazgos que llevaron a un procedimiento diagnóstico como son la punción biopsia, cirugía, broncoscopia o la PET con resultado benigno.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fue clasificada, mediante espirometría, en leve (volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV1] $\geq 80\%$ del valor teórico), moderada ($50\% \geq FEV1 < 80\%$), grave ($30\% \geq FEV1 < 50\%$) y severa ($FEV1 < 30\%$), según criterios de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*¹⁹. Los diagnosticados de CP se estratificaron según la octava clasificación internacional del TNM²⁰, con un seguimiento previsto de 10 años. El enfisema se gradó siguiendo criterios de imagen en TC, según protocolo I-ELCAP¹⁸.

Los datos de mortalidad específica por CP se recogieron de la historia clínica de los pacientes y las causas de mortalidad global de la historia clínica electrónica actualizada a noviembre de 2020, considerando como mortalidad global las defunciones ocasionadas por los CP más otras causas como cánceres diferentes al pulmón, accidentes vasculares, sepsis, etc. La tasa de mortalidad global se calculó dividiendo todas las defunciones por la suma de los meses libres de enfermedad.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico utilizamos el programa R (versión 3.6.3) y RStudio (versión 1.2.5033) así como el SPSS Statistics

Tabla 1
Características de la población seleccionada con dos o más controles de TCBD

Características	Mujeres (n = 3.089)	Hombres (n = 5.189)	Total (n = 8.278)	CP-mujeres (n = 67)	CP-hombres (n = 172)
Edad	55 (52-59)	57 (53-61)	56 (53-61)	58 (55-62)	61 (57-66)
< 50 años	3	9	12	0	0
50-55 años	1.586	1.954	3.540	16	17
55-60 años	863	1.733	2.596	23	46
60-65 años	444	897	1.341	19	53
65-70 años	157	407	564	7	44
> 70 años	35	189	224	2	12
IMC	24,9 (22,5-29,9)	27,60 (25,4-30)	26,70 (24,2-29,4)	24 (21,7-26,4)	27,4 (24,3-29,8)
Paquetes-año	26,5 (17-36)	33 (21-47)	30,6 (19-42)	34 (20,4-47,4)	48 (38,9-69,3)
< 15 p-a	585 (18,9%)	642 (12,4%)	1.227 (14,8%)	7	4
15-30 p-a	1.184 (38,3%)	1.539 (29,7%)	2.723 (32,8%)	20	23
≥ 30 p-a	1.319 (42,7%)	3.008 (57,9%)	4.327 (52,3%)	40	145
Estatus fumador					
Fumador	1.943 (63%)	2.679 (51,6%)	4.622 (55,8%)	42	117
Exfumador	1.142 (37%)	2.513 (48,4%)	3.655 (44,2%)	25	55
Meses de seguimiento	72 (44-85)	73 (49-90)	72 (48-87,5)	89 (66-126,5)	92,5 (52-130,1)
Controles de TCBD	6 (4-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	4 (2-6)	4 (3-6)
Antecedentes familiares CP	707 (8,5%)	978 (11,8%)	1.685 (20,4%)	21 (31,3%)	41 (23,8%)
Enfisema en TCBD basal			<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> = 0,071
no	2.690	4.280	6.970	45	100
mínimo	307	672	979	20	46
moderado	67	185	252	2	21
severo	4	31	35	0	5
EPOC			<i>p</i> = 0,0084		<i>p</i> = 0,76
normal	325	438	763	1	3
leve	950	1.465	2.415	11	33
moderado	58	137	195	53	134
severo	2	12	14	2	2

Se recogen mediana y rango intercuartílico o porcentaje entre paréntesis.
CP: cáncer de pulmón; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

versión 26 (IBM Corp., Armonk, NY), considerando significativo un valor de *p* < 0,05. Para las variables continuas con distribución normal calculamos la media, mediana y rango, y para las variables sin distribución normal las analizamos usando una prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Para las variables categóricas recogimos la distribución de frecuencias relativas, usamos el análisis de tablas de contingencia con test de Fisher o χ^2 . Los cálculos de prevalencia e incidencia se realizaron según la ronda diagnóstica.

Para los cálculos de riesgos realizamos una regresión logística bivariada, en la que incluimos las variables edad, sexo, antecedentes familiares, índice de masa corporal (IMC), paquetes-año, EPOC y enfisema.

Con los datos de mortalidad describimos la supervivencia de los pacientes con CP a 5 y 10 años, utilizando curvas de Kaplan-Meier y, para el cálculo de riesgo de muerte, utilizamos el método de Cox de riesgos proporcionales, incluyendo las variables edad, sexo, tratamiento quirúrgico y estadios.

Resultados

Las características de la población estudiada quedan reflejadas en la **tabla 1**. De los 8.546 voluntarios incluidos, a 8.278 se les realizaron dos o más TCBD, exceptuando aquellos que fueron diagnosticados de CP en el estudio basal que solo tienen un control (**tabla 2**). El 62,8% fueron varones y el 37,2% mujeres. La tasa de adherencia global fue del 96,84%, con una mediana de seguimiento de 72 meses (media = 67,6, desviación estándar [DS] = 27,03). La media de TCBD realizadas durante el periodo de tiempo del estudio fueron 6 (1 a 15) por persona, de las que el 15,4% tenían enfisema en el TCBD basal, y el parámetro FEV1/capacidad vital forzada (FVC) solo se recogió a 3.387 para valoración de la obstrucción aérea.

En 223 personas se diagnosticaron 239 tumores, ya que dos presentaban tres tumores y 12 dos tumores. Prevalentes hubieron 124 (proporción de prevalencia por sexo = 1,5%), mientras que 115 fueron incidentes (proporción de incidencia por sexo = 1,4%), no

Tabla 2
Tabla de número de TCBD por individuo de estudio

Núm. TCBD	Núm. individuos	%
1	8.278	16,61
2	8.237	16,53
3	7.819	15,69
4	7.223	14,49
5	6.255	12,55
6	5.225	10,48
7	3.294	6,61
8	1.896	3,80
9	931	1,87
10	401	0,80
11	176	0,35
12	76	0,15
13	25	0,05
14	7	0,01
15	3	0,01

#: Corresponde a porcentaje total de TCBD realizadas.
TCBD: tomografía computarizada de baja dosis.

existiendo diferencias significativas en los diagnósticos realizados por sexos en ambas categorías (*p* = 0,131). Dentro de los pacientes con tumores múltiples, 12 fueron metacrónicos y tres fueron sincrónicos, de los que uno rehusó la cirugía y los otros dos no fueron quirúrgicos.

Existieron 113 pacientes (1,35%) con falsos positivos, tanto en el momento basal como en TCBD en seguimiento. De los cuales, 43 fueron punciones, no realizándose en 10 por resolución de la lesión pulmonar o renuncia; 10 broncoscopias, 37 PET y 23 biopsias quirúrgicas con resultado de benignidad.

Los casos diagnosticados de CP eran significativamente más fumadores (> 13 paquetes-año) que el resto de la población incluida (43,75 vs. 30, *p* < 0,001), de más edad (59 vs. 56 años, *p* < 0,001), así como con más gravedad de la EPOC (*p* = 0,021), mientras que no había diferencias en el IMC (26,55 vs. 26,70, *p* = 0,1919). En un análisis de regresión logística, solo las variables edad (*p* < 0,0001),

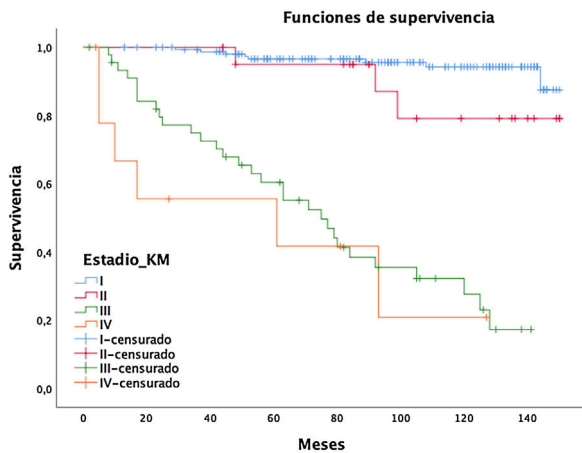


Figura 1. Funciones de supervivencia.

paquetes-año ($p < 0,0001$) e IMC ($p < 0,001$) tenían significación estadística.

El tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma (75,3%), de ellos mínimamente invasivos 21 casos e *in situ* 10 casos, seguido del escamoso (11,3%) y neuroendocrino (11,3%), de los que ocho fueron tumores carcinoides y 18 fueron neuroendocrinos de células pequeñas. En estadios iniciales (I y II) hubo un total de 76,6%, y un 4,2% en estadio IV, tal como se recoge en la tabla 3. La tasa anual de incidencia fue de 0,17 y el número de inclusiones necesarias para detectar un CP en un año fue de 416.

El porcentaje total de fallecimientos fue de 1,4%, de los que 0,5% correspondieron a mortalidad por CP y 0,9% por otras causas. Nuestra tasa de mortalidad global se situó en 1,99 por 1.000. La mortalidad específica por CP fue de 16,6% (37 personas), de los que cuatro estaban en estadio I (1,83%), tres en estadio II (1,38%), 25 en estadio III (1,46%) y cinco en estadio IV (2,29%). La mayoría de los fallecimientos se debió a progresión de enfermedad (34 casos) o complicaciones respiratorias (tres casos).

Las mujeres tuvieron un menor riesgo relativo (RR) de muerte a cinco años (RR mujeres = 0,73 vs. RR hombres = 1,37), pero sin diferencias significativas ($p = 0,1711$, intervalo de confianza [IC] = 0,47-1,15). Por el contrario, las variables edad (RR = 0,95; IC = 0,95-0,96), paquetes-año (RR = 1,01, IC = 1,01-1,02), y el tratamiento quirúrgico (RR = 0,75; IC = 0,57-0,99) mostraron significación estadística ($p < 0,05$). En esta serie, 44 tumores no fueron quirúrgicos (12 estadios I-II y 32 estadios III-IV), con supervivencia a los cinco y 10 años de 70,7 y 40,5%, significativamente menor que los operados con un 94 y 87,9%, respectivamente (fig. 1).

La supervivencia global a cinco años fue del 86% (IC: 81,4-90,8) y a 10 años del 72,2% (IC: 65,6-79,4), con una mediana de 91 meses (media 89; rango = 2-150, IC:83,64-94,75), mientras que para estadios I-II es de 98,5 y de 61 para estadios III-IV (fig. 2A).

La supervivencia cáncer específica (fig. 2B) a cinco años fue del 90% (IC: 86-94,1) y a 10 años del 80,1% (IC: 74,1-86,5), siendo de 98,5% (IC: 96,6-100) y 97,4% (IC: 94,5-100) para el estadio I, respectivamente.

Discusión

Nuestros resultados son comprables con lo publicado respecto a prevalencia, incidencia, histología y estadificación. Atendiendo a la ronda basal, nuestra proporción de prevalencia de CP fue de 1,5%, similar al ITALUNG, algo mayor que NELSON (0,9%) y Pamplona International Early Lung Cancer Detection Program (P-IELCAP) (1%)²¹, pero inferior al UK Lung Cancer Screening Trial (UKLS) (2,1%). Este

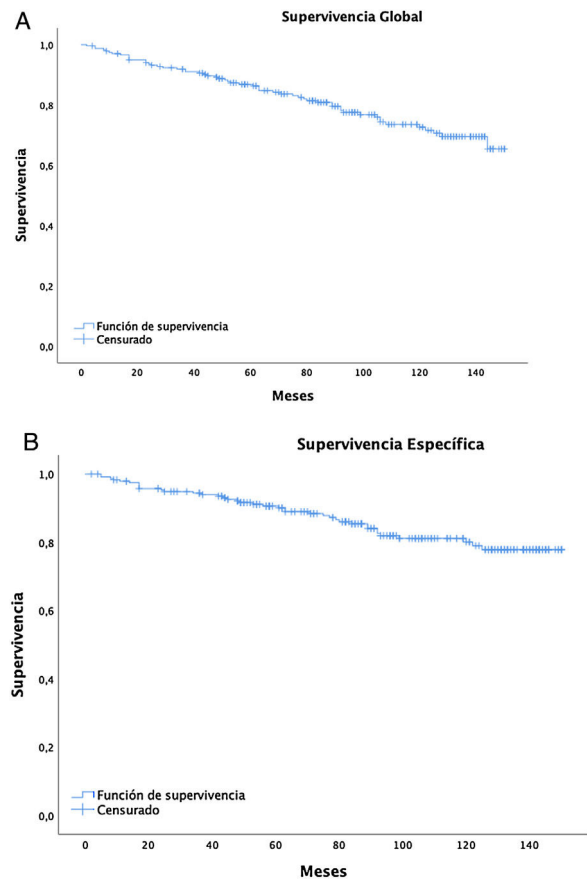


Figura 2. A. Supervivencia global. B. Supervivencia específica.

estudio presenta la experiencia del programa de cribado de CP con TCBD más amplio y el segundo con mayor seguimiento de España.

En nuestro entorno, el proyecto I-ELCAP fue iniciado el año 2000 en la Clínica Universitaria de Navarra, obteniendo un rendimiento similar al resto de programas de diagnósticos de CP en estadio I del 85%²¹. Posteriormente, en junio 2008, se adhiere nuestro centro con un 52,08% de tumores en estadio I y resultados preliminares de supervivencia global de 58,5% a cinco años y supervivencia específica de CP de 67,1% y en los casos quirúrgicos del 75,8%²². Respecto a la proporción de incidentes, nuestros resultados se situaron en 1,4%, igual que P-IELCAP y similar al NLST (1,5%)²¹ (tabla 4). La tasa de supervivencia cáncer específica a 10 años fue del 97% para el estadio I. Esta mejoría del resultado, podría justificarse por el mayor número de controles ya que los criterios de inclusión y los algoritmos de diagnóstico son muy similares¹⁸, con tasas de reseccabilidad quirúrgica similar a otras series²³. Es de resaltar nuestra baja tasa de falsos positivos 1,36% sólo comparable al 1,2% del NELSON, que utilizó los criterios volumétricos más estrictos¹⁶. En todos los demás programas muestran tasas superiores desde el 5,2% del Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST) al 24,2% del NLST²⁴.

El adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente, sin diferencias de sexo, similar a otros programas de cribado^{16,25}. Respecto al estadio I encontramos un 61,3% de CP, inferior a P-IELCAP (85%) y a Lung cancer Screening Intervention (LUSI) (82%), pero similar a NELSON (64%) y ligeramente mejor que NLST que refieren un total de 39,6% en estadio I²⁶ y al MILD con un total del 50% en estadio I²⁵.

La tasa de supervivencia a 10 años del estadio I del 97,5% es superior a la de P-IELCAP (80%) y 88% en I-ELCAP, respectivamente. Probablemente se debe a nuestra tasa de ADC mínimamente

Tabla 3
Incidencia, estadios e histología de los CP diagnosticados y tratados.

	Total	Estudio TCBD prevalente	Estudio TCBD incidente	
Incidencia CP	239	124	115	
Tasa CP/100.000	433,6	nc	nc	
Incidencia personas/año				
CP estadio				$\chi^2 = 58.911$ $p = 0,117$ Fisher ($p = 0,1214$)
I	161 (67,4%)	76 (61,3%)	85 (73,9%)	
II	22 (9,2%)	13 (10,5%)	9 (7,8%)	
III	46 (19,2%)	27 (21,8%)	19 (16,5%)	
IV	10 (4,2%)	8 (6,5%)	2 (1,7%)	
Cirugía				$p = 0,4575$
No quirúrgico	44 (18,5%)	25 (10,5%)	19 (8%)	
Segmentectomía/Lobectomía	188 (79,2%)	94 (39,5%)	96 (39,9%)	
Neumectomía	3 (1,3%)	3 (1,3%)	0	
Rehúsa cirugía	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
Histología				$p = 0,076$
ADC	180 (75,3%)	100 (41,8%)	80 (33,5%)	
Adenoescamoso	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0	
Escamoso	27 (11,3%)	8 (3,3%)	19 (7,9%)	
Células grandes	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0	
Neuroendocrino de célula pequeña	18 (7,5%)	6 (2,5%)	12 (5,0%)	
Carcinoide	8 (3,4%)	7 (2,9%)	1 (0,4%)	
NOS*	2 (0,8)	0	2 (0,8%)	
Muertes por CP	37 (16,6%)	25 (11,2%)	12 (5,38%)	
Tasa mortalidad por CP (por 1.000)	0,77	0,52	0,25	

* NOS: sarcoma (un caso); sarcomatoide (un caso).
CP: cáncer de pulmón; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis; nc: no computado.

Tabla 4
Cribados europeos y NLST

Proyecto Inclusiones	Edad y Controles	Seguimiento (años)	% cáncer en control basal	% cánceres en control de seguimiento	Mortalidad específica	Mortalidad global
NELSON 15.422	50-75 a 4 controles: basal, 1- 2 y 2,5 años	10 a	0,9	0,9	Mujeres: 0,61 (0,35-1,06) Hombres: 0,74 (0,60-0,91)	No publicado
DLCST 4.104	50-70 a Anual (5 años)	10 a	0,8	0,7	1,03 (0,66-1,60)	1,01 (0,82-1,25)
MILD 4.099	49-75 a Anual (10 controles) o Bienal (5 controles)	10 a	Anual: 1 Bienal: 0,5	Anual: 0,5 Bienal: 1	0,73 (0,47-1,112)	0,94 (0,73-1,20)
LUSI 4.052	50-69 a Anual (5 controles)	8,8 a	1,1	0,5	0,72 (0,45-1,116) Mujeres: 0,31 (0,1-0,94) Hombres: 0,92 (0,54-1,58)	0,98 (0,79-1,22) Mujeres: 0,82 (0,47-1,42) Hombres: 1,02 (0,80-1,29)
DANTE 1.264	60-74 a. anual. 5 controles	8,35 a	2,3	5,85	0,54 (0,41-0,7)	1,65 (1,42-1,91)
NLST 5.3454	55-74 a Anual (3 controles)	7,4 a	1		0,85 (0,75-0,96)	0,94 (0,88-1,00)
P-IELCAP 2.989	≥ 40 a. Anual (3 controles)	3,5 a	1	1,4	nd	nd

nd: no disponible.

invasivos (8,8%), los ADCis (4,2%) y los tumores carcinoides (3,3%) de nuestra serie. El porcentaje de estadios avanzados fue bajo, con un 8% de incidentes y 2% de prevalentes para estadio IV.

Este trabajo reitera la importancia tanto la EPOC como el enfisema en TC de forma significativa como factores de riesgo. Estos parámetros ya han demostrado la importancia que juegan para la selección de voluntarios a incluir²¹, pues a mayor severidad de enfisema centrolbulillar mayor riesgo de CP²⁷, así como el número de paquetes-año²⁸.

La edad es la variable independiente que es tomada en consideración en todos los programas de cribado, con rangos de inclusión de 50 a 80 años, ya que más allá de este límite aumenta el riesgo

de comorbilidades por sobrediagnóstico e ineficiencia. En nuestra serie, se incluyeron personas de edades de 50 a 80 años (a excepción de 12 menores de 50 años) con el pico de mayor inclusión en el rango de 50 a 60 años (74,12%). Mientras que con CP el rango fue de 60 a 65 años, muy similar al de otras publicaciones²¹.

La tasa específica de mortalidad a los 12 años de seguimiento fue del 16,6%, algo menor que en NELSON¹⁶, posiblemente condicionada por tratarse de un programa de cribado con intervalos de seguimientos más cortos y con mayor duración.

Nuestra población mostró una alta tasa de adherencia 96,8%, por encima de NELSON (90%), y sensiblemente superior al 56% de P-IELCAP. Probablemente por las diferencias de cobertura sanitaria

con este último, ya que nuestra fundación tiene convenio con el servicio nacional de salud con ausencia de pago directo por el usuario. La mejora de la adherencia es un problema multifactorial en el que múltiples estrategias son necesarias, incluido el trabajo de enfermería²⁹.

Se ha observado que ganan mayor peso específico las mujeres, las cuales presentan un incremento del 6,5% de muertes en el último lustro³⁰. En nuestra serie, las mujeres representaron el 37,32% del total de las inclusiones y el 28,03% de los CP diagnosticados, con una mortalidad específica de los diagnósticos de CP del 19,4%, sin diferencias significativas respecto a varones ($p = 0,46$).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, es un ensayo de cribado monocéntrico con un único grupo de estudio, no comparable completamente a los ensayos aleatorizados mencionados. Segundo, reclutamos participantes más jóvenes que otros cercanos con menor umbral de historial de tabaquismo que los empleados en otros estudios. Para la inclusión, en los programas de cribado se selecciona según el hábito tabáquico, existiendo cierta uniformidad en cuanto al número de paquetes-año, con variaciones de > 15 paquetes-año en NELSON¹⁶ y > 30 paquetes-año en NLST²⁶. En nuestro caso, dado que se comenzó en 2008 con evidencia limitada, se incluyeron fumadores de < 15 paquetes-año, pero con otras condiciones, como los antecedentes familiares de CP, la exposición laboral, las enfermedades respiratorias previas, la predisposición genética o el estatus socioeconómico, ya que son factores que aumentan significativamente el riesgo de CP^{3,27,29}.

Tercero, unido a lo anterior, es la posible existencia de un sesgo de selección, sobre todo un efecto de voluntario sano. Esto se ha descrito en P-IELCAP²¹ donde los casos de EPOC más leve fueron los que más adherencia presentaban.

En conclusión, nuestros resultados son similares a lo publicado en cuanto a la prevalencia, incidencia, histología y estadios. La supervivencia y mortalidad específica por CP se mejora con el cribado de TBD cuando se realiza en equipos multidisciplinares con experiencia en el diagnóstico y manejo del CP.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hoffman RM, Sanchez R. Lung Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2017;101:769–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2017.03.008>.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:7–33. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21654>. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):359.
- Balata H, Evison M, Sharman A, Crosbie P, Booton R. CT screening for lung cancer: Are we ready to implement in Europe? *Lung Cancer*. 2019;134:25–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.028>.
- Cerdá Mota T, Salas Trejo D. Detección precoz del cáncer En: La situación del cáncer en España [Internet]. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2019 [consultado 30 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.msccs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc.est2.pdf.pdf>.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021 [consultado 30 Sep 2021]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España.2021.pdf.
- Adjei AA. Lung Cancer Worldwide. *J Thorac Oncol*. 2019;14:956. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.001>.
- Arbyn M, von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, et al. Cancer screening in the European Union (2017): report on the implementation of the council recommendation on cancer

- screening. 2017 [consultado 30 Sep 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf.
- Henschke CI. International Early Lung Cancer Action Program Investigators Survival of patients with clinical stage I lung cancer diagnosed by computed tomography screening for lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4949–50. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0317>.
- Bastarrika G, Pueyo J, Bergaz F, Cano D, Vivas I, Zulueta J. La radiología y la detección precoz del cáncer de pulmón?: evolución histórica. *Radiología*. 2003;45:1–5.
- Image T, Nakajima T, Yoshino I, Yasufuku K. Early Lung Cancer Detection. *Clin Chest Med*. 2018;39:45–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2017.10.003>.
- Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Preventive Services Task Force US. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325:962–70. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1117>.
- Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J*. 2015;46:28–39. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00033015>.
- Seijo LM, Trujillo JC, Zulueta JJ. Screening in Lung Cancer: The Latest Evidence. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56:7–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.04.019>.
- Silva M, Pastorino U, Sverzellati N. Lung cancer screening with low-dose CT in Europe: strength and weakness of diverse independent screening trials. *Clin Radiol*. 2017;72:389–400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2016.12.021>.
- Huang KL, Wang SY, Lu WC, Chang YH, Su J, Lu YT. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *BMC Pulm Med*. 2019;19:126. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-019-0883-x>.
- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382:503–13. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>.
- Lung cancer screening in risk groups. Collaborative assessment. [consultado 30 Sep 2021]. Disponible en: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/12/2020-1202_OTCA28_final.pdf?x50316.
- International Early Lung Cancer Action Program Investigators. International Early Lung Cancer Action Program protocol [consultado 23 Sep 2021]. Disponible en: www.IELCAP.org/protocols.
- Patel AR, Patel AR, Singh S, Khawaja I. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. *Cureus*. 2019;11:e4985. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.4985>.
- Berkeley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8 th ed Willey-Blackwell; 2016. p. 105–6.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.09.019>.
- Martínez Pérez E, de Aguiar Quevedo K, Arrarás Martínez M, Cruz Mojarrieta J, Arana Fernández de Moya E, Barrios Benito M, et al. Lung Cancer Screening: Use of Low-Dose Computed Tomography. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55:526–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.03.012>.
- Mesa-Guzmán M, González J, Alcaide AB, Bertó J, de-Torres JP, Campo A, et al. Surgical Outcomes in a Lung Cancer-Screening Program Using Low Dose Computed Tomography. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57:101–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.026>.
- Hunger T, Wanka-Pail E, Brix G, Griebel J. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:1040. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11061040>.
- Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019;30:1162–9. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz117>. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1672.
- National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol*. 2019;14:1732–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.044>.
- MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284:228–43. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017161659>.
- New York Early Lung Cancer Action Project, Investigators. C.T. Screening for lung cancer: diagnoses resulting from the New York Early Lung Cancer Action, Project. *Radiology*. 2007;243:239–49. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2431060467>.
- Hirsch EA, Barón AE, Risendal B, Studts JL, New ML, Malkoski SP. Determinants Associated With Longitudinal Adherence to Annual Lung Cancer Screening: A Retrospective Analysis of Claims Data. *J Am Coll Radiol*. 2021;18:1084–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2021.03.003>.
- Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open*. 2020;5 Suppl 4:e000796. <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000796>.