

# Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis

Low-dose Computed Tomography screening for lung cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



# Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis

Low-dose Computed Tomography screening for lung cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computerizada de baja dosis - María del Carmen Sánchez González, Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino - Santiago de Compostela: Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde, Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

1 archivo pdf. - (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-15-173-0

Depósito legal: C 1137-2016

1. Cribado. 2. Neoplasias Pulmonares I. Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde, Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios

Dirección: Marisa López-García.

Autoría: María del Carmen Sánchez González, Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino.

Documentalista: Beatriz Casal Acción.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Sánchez González MC, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Cribado de cáncer de pulmón con Tomografía Computerizada de baja dosis. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t; 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t, agradece a al **Dr. Josep A Espinàs Pinol**, Coordinador de l'Oficina de cribatge de cáncer del Pla director d'oncologia (Departament de Salut de Catalunya), a la **Dra. Ana Gómez Martínez**, del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínico San Carlos Madrid, al **Dr. Martín Lázaro Quintela** del Servicio de Oncología Médica del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, a la **Dra. M.ª José Martínez-Sapiña Llanas**, del Servicio de Radiología do Complexo Hospitalario Universitario da Coruña y al **Dr. Julio Sánchez de Cos Escuin**, del Servicio de Neumología del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

**Declaración de intereses:** los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

**Financiación:** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: junio 2016

Edita: Axencia Galega para a xestión do Coñecemento en Saúde. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Contacto: [avalia-t@sergas.es](mailto:avalia-t@sergas.es)

NIPO: 680-15-173-0

Depósito legal: C 1137-2016

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

# Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis

Low-dose Computed Tomography screening for lung cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



# Índice

<b>Lista de abreviaturas</b> . . . . .	9
<b>Lista de tablas</b> . . . . .	11
<b>Lista de figuras</b> . . . . .	13
<b>Resumen</b> . . . . .	15
<b>Summary</b> . . . . .	17
<b>Justificación.</b> . . . . .	19
<b>1 Introducción</b> . . . . .	21
1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón. . . . .	21
1.2 Factores de riesgo . . . . .	22
1.3 Anatomía patológica, diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón . . . . .	24
1.4 Principios y consideraciones éticas de las pruebas de cribado. Requisitos de un programa de cribado . . . . .	26
1.5 Estrategias de cribado de cáncer de pulmón . . . . .	28
<b>2 Objetivos.</b> . . . . .	31
<b>3 Métodos</b> . . . . .	33
3.1 Búsqueda bibliográfica . . . . .	33
3.2 Criterios de selección de los estudios . . . . .	34
3.3 Clasificación de las variables de resultado y evaluación de la calidad de los estudios . . . . .	35
3.4 Análisis y presentación de resultados . . . . .	38
<b>4 Resultados</b> . . . . .	39
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica . . . . .	39
4.2 Valoración de la calidad de la evidencia y características de los estudios . . . . .	40
4.3 Eficacia y efectividad del cribado de cáncer de pulmón con TC de baja dosis . . . . .	46

4.4	Seguridad del cribado de cáncer de pulmón con TCBD . . . . .	68
4.5	Calidad de vida y satisfacción de los usuarios. . . . .	83
4.6	Hábito tabáquico . . . . .	84
<b>5</b>	<b>Discusión . . . . .</b>	<b>87</b>
5.1	Discusión del método . . . . .	87
5.1.1	Estrategia de búsqueda . . . . .	87
5.1.2	Criterios de inclusión y exclusión. . . . .	87
5.1.3	Calidad de la evidencia . . . . .	88
5.1.4	Análisis y presentación de resultados . . . . .	91
5.2	Discusión sobre la eficacia, validez y seguridad del cribado . . . . .	92
5.2.1	Población diana y estrategia de intervención. . . . .	92
5.2.2	Comparadores . . . . .	95
5.2.3	Validez del cribado con TCBD. . . . .	96
5.2.4	Seguridad del cribado con TCBD . . . . .	103
5.2.5	Calidad de vida y satisfacción de los usuarios. . . . .	107
5.2.6	Hábito tabáquico . . . . .	109
5.2.7	Posición de las sociedades científicas. . . . .	111
5.3	Costes de la estrategia de cribados . . . . .	114
<b>6</b>	<b>Conclusiones finales . . . . .</b>	<b>117</b>
<b>7</b>	<b>Bibliografía . . . . .</b>	<b>123</b>
<b>Anexos . . . . .</b>		<b>143</b>
	Anexo I. Clasificación TNM (2009-7ª edición) . . . . .	143
	Anexo II. Estrategia de búsqueda . . . . .	145
	Anexo III. Sistema GRADE: clasificación de la evidencia y fuerza de recomendación. . . . .	151
	Anexo IV. Artículos excluidos y ensayos en marcha . . . . .	153
	Anexo V. Artículos incluidos y excluidos de los ECAS analizados. . . . .	155
	Anexo VI. Tablas de evidencia. . . . .	165
	Anexo VII. Riesgo de sesgo para ensayos clínicos (Colaboración Cochrane). . . . .	183

# Lista de abreviaturas

**AVAD:** años de vida ajustados por discapacidad.

**AVD:** años de vida con discapacidad.

**AVG:** años de vida ganados.

**AVPP:** años de vida potenciales perdidos.

**CVRS:** calidad de vida relacionada con la salud.

**EBUS:** ultrasonografía endoscópica respiratoria.

**EUS:** ultrasonografía endoscópica digestiva.

**MED:** mediastinoscopia.

**MEDCE:** mediastinoscopia cervical extendida.

**MEDTM:** mediastinostomía.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PET:** tomografía de emisión de positrones.

**QALY:** años de vida ajustados por calidad (del inglés *quality-adjusted life-year*).

**RCEI:** Razón de coste-efectividad incremental.

**RM:** resonancia magnética.

**RxT:** Radiografía de tórax.

**TBNA:** punción transbronquial.

**TC:** tomografía computarizada.

**TCBD:** tomografía computarizada de baja dosis de radiación.

**TCDE:** tomografía computarizada de dosis estándar de radiación.

**VAT:** videotoracosopia (toracosopia video-asistida).



# Lista de tablas

Tabla 1	Clasificación histológica del cáncer de pulmón . . . . .	24
Tabla 2	Procedimientos diagnósticos en el cáncer de pulmón. . . . .	25
Tabla 3	Criterios de selección de estudios. . . . .	34
Tabla 4	Definición de las variables de resultado. . . . .	35
Tabla 5	Jerarquía de las variables relevantes . . . . .	36
Tabla 6	Puntuaciones y nivel de relevancia de las variables resultado . . . . .	37
Tabla 7	Principales características de los estudios incluidos en los análisis . . . .	43
Tabla 8	Protocolos radiológicos y positividad de las lesiones. . . . .	44
Tabla 9	Tasas de adherencia por rondas. NLST y LSS . . . . .	46
Tabla 10	Proporción de cáncer. Totales, tempranos y avanzados. NLST y LSS (rondas T0 y T1); Ronda T2: NLST . . . . .	48
Tabla 11	Resumen de los principales resultados de los estudios de cribado que comparan la TCBD frente a la Radiografía de tórax (AMERICANOS) . . . . .	53
Tabla 12	Tasas de adherencia por rondas. DLCST, DANTE, ITALUNG, LUSI, brazo anual MILD . . . . .	54
Tabla 13	Proporción de cáncer cribado TCBD frente a no cribado. Cánceres totales, tempranos y avanzados. DLCST y DANTE (rondas T0 y rondas de incidencia agrupadas) . . . . .	56
Tabla 14	Resumen de los principales resultados de los estudios de cribado que comparan la TCBD frente a no cribado (EUROPEOS): cribado anual . . . . .	59
Tabla 15	Tasas de adherencia por rondas. NELSON y MILD . . . . .	62
Tabla 16	Proporción global de cáncer cribado TCBD. Cánceres totales, tempranos y avanzados. TCBD bienal frente a anual (MILD) . . . . .	63
Tabla 17	Resumen de los principales resultados de los estudios de cribado que comparan la TCBD frente a no cribado (EUROPEOS): cribado no anual . . . . .	67
Tabla 18	Pruebas invasivas realizadas para confirmación diagnóstica . . . . .	71
Tabla 19	Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis anual frente a cribado con radiografía de tórax anual . . . . .	76
Tabla 20	Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis anual frente a no realizar cribado (cuidados habituales) . . . .	79

Tabla 21	Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis bienal frente a no realizar cribado (cuidados habituales) . . . .	81
Tabla 22	Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis bienal frente a cribado con TC de baja dosis anual. . . . .	82
Tabla 23	Resumen de las recomendaciones emitidas por algunas de las Sociedades Americanas y Australia . . . . .	113
Tabla 24	Resumen de las recomendaciones emitidas por algunas de las Sociedades Europeas. . . . .	114

# Lista de figuras

Figura 1	Tasas de incidencia de cáncer de pulmón en España ajustadas por edad a la población estándar europea (datos por 100 000 habitantes) . . . . .	21
Figura 2	Historia natural y niveles de prevención del cáncer . . . . .	28
Figura 3	Diagrama de selección de artículos. . . . .	39
Figura 4	Diagrama forest plot: proporción de falsos positivos (global). TCBD anual frente a RxT. . . . .	38
Figura 5	Diagrama forest plot: Cánceres de intervalo (de cánceres detectados). TCBD anual frente a RxT . . . . .	40
Figura 6	Diagrama forest plot: Mortalidad específica por cáncer de pulmón. TCBD anual frente a RxT . . . . .	40
Figura 7	Diagrama forest plot: Mortalidad global. TCBD anual frente a RxT . . . .	41
Figura 8	Diagrama forest plot: Estadios tempranos de cáncer según ronda de cribado (ronda de prevalencia —basal— frente a rondas de incidencia) . . . . .	55
Figura 9	Diagrama forest plot: Estadios avanzados de cáncer según ronda de cribado (ronda de prevalencia —basal— frente a rondas de incidencia) . . . . .	56
Figura 10	Diagrama forest plot: Mortalidad específica por cáncer de pulmón. TCBD anual frente a no cribado . . . . .	59
Figura 11	Diagrama forest plot: Mortalidad global. TCBD anual frente a no cribado . . . . .	59
Figura 12	Diagrama forest plot: Mortalidad específica por cáncer de pulmón. TCBD bienal frente a no cribado . . . . .	65
Figura 13	Diagrama forest plot: Mortalidad específica por cáncer de pulmón. TCBD bienal vs TCBD anual. Subgrupos del MILD. . . . .	66
Figura 14	Diagrama forest plot: Mortalidad global. TCBD bienal frente a no cribado . . . . .	66
Figura 15	Diagrama forest plot: Mortalidad global. TCBD bienal vs TCBD anual. Subgrupos del MILD. . . . .	66
Figura 16	Diagrama forest plot: pruebas realizadas para confirmación diagnóstica en falsos positivos. TCBD anual frente a RxT . . . . .	68
Figura 17	Diagrama forest plot: Complicaciones debidas a procedimientos diagnósticos en falsos positivos. TCBD anual frente a RxT . . . . .	69



# Resumen

**Introducción:** El cáncer de pulmón es el cáncer con mayor mortalidad en España (20,6%; 27,4% en hombres y 9,4% en mujeres). Entre los múltiples factores de riesgo de este cáncer destaca el consumo de tabaco, que se sitúa como responsable del 85-90% de los casos y del 70% de las muertes mundiales. A medida que aumenta el número de cigarrillos y el tiempo que se es fumador el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón aumenta, factores que pueden utilizarse para seleccionar a la población susceptible de diagnóstico precoz. El diagnóstico tardío de la enfermedad, en el que los pacientes presentan ya metástasis a distancia disminuye significativamente la supervivencia de los pacientes. Mientras que la cirugía radical es el tratamiento más efectivo actualmente en estadios tempranos del cáncer de pulmón, el tiempo de supervivencia disminuye a medida que la enfermedad progresa, pasando del 50% del estadio IA al 43%, 36%, 25%, 19%, 7% y 2% en los estadios IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV, respectivamente. Disponer de una prueba de cribado que detecte la enfermedad en una fase temprana facilitaría el tratamiento precoz con lo que mejoraría la supervivencia al evitar la diseminación de la enfermedad.

**Objetivos:** Conocer la efectividad del cribado del cáncer de pulmón empleando tomografía computarizada de dosis baja de radiación (TCBD), para reducir la mortalidad por cáncer de pulmón en pacientes fumadores con historia de más de 20 paquetes-año o ex-fumadores con menos de 10 años de abstinencia. Estimar la fiabilidad de la prueba de cribado mediante la evaluación de la sensibilidad y especificidad, con especial énfasis en las consecuencias de los falsos positivos. Asimismo, conocer los efectos adversos del cribado, debidos a las pruebas diagnósticas que un resultado positivo implica y el potencial daño derivado de las mismas.

**Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos: Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Cochrane Library, Medline (PubMed), EMBASE (Ovid), ISI Web of Science (Web of Knowledge, WoK), Scopus, ClinicalTrial.gov e ICTRP OMS La estrategia fue ejecutada en Junio de 2015, con límite temporal desde el 2000, realizándose actualizaciones periódicas hasta la fecha de edición del documento para recuperar estudios publicados recientemente. Sólo se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Dos investigadores verificaron de forma independiente que dichos estudios cumplían los criterios de inclusión establecidos previamente. Los datos se resumieron en tablas de evidencia y la calidad metodológica de los estudios se valoró con el sistema desarrollado por

el grupo de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Se realizó un metanálisis cuando fue posible, utilizando el programa Review Manager versión 5.2 para obtener una estimación agrupada de las variables de interés. Cuando fue necesario se obtuvieron medias y desviaciones estándar ponderadas por el tamaño muestral mediante el programa SPSS, versión 19.

**Resultados:** Atendiendo a los criterios de inclusión se seleccionaron 8 ECAs, 2 que comparaban la TCBD con cribado con radiografía de tórax (RxT), siendo el comparador del resto de ECAs los cuidados habituales. Según los resultados de los estudios cuyo comparador fue la RxT, el cribado con TCBD redujo la mortalidad específica por cáncer de pulmón en un 20% y la general en un 6%, con un elevado número de falsos positivos. En el caso de los ECAs que compararon el TCBD con los cuidados habituales, de baja potencia estadística, no se detectaron diferencias significativas en las variables de mortalidad entre el grupo intervención y el grupo control, aunque sí se detectaron más cánceres con el cribado y en estadio más temprano. En estos estudios la tasa de falsos positivos fue menor, pero aún alta para un protocolo de cribado. El único de estos estudios con potencia estadística suficiente para detectar diferencias entre los grupos no ha presentado todavía resultados sobre mortalidad, previstos para el 2016.

**Conclusiones:** Los resultados de un ECA de alta calidad cuyo comparador es la RxT (no recomendado actualmente en guías clínicas) favorecen al TCBD. La baja potencia estadística y heterogeneidad existentes entre el resto de ECAs contribuyen a no detectar diferencias entre cribar y no cribar a la población de riesgo. Las elevadas tasas de falsos positivos, la detección de un número similar de cánceres en estadio avanzado entre la ronda basal y las de incidencia o subsiguientes y el sobrediagnóstico, además de los costes de la evaluación diagnóstica dificultarían un protocolo de cribado de estas características, siendo preciso analizar los datos del ECA con potencia y tamaño muestral suficiente todavía no publicados y que están previstos para el 2016.

# Summary

**Introduction:** lung cancer is the cancer with higher mortality in Spain (20,6%; 27,4% men and 9,4% women). Smoking is the principal risk factor, being the responsible for the 85-90% of the cases and 70% of the worldwide deaths. The larger the number of pack-years and the time smoking, the higher is the risk of developing lung cancer, so heavy smokers are susceptible of early diagnosis. The survival of patients with advanced cancer diagnosed, i.e. disseminated, is significantly diminished. Currently definite surgery in early stages is the most effective treatment, and the patients survival descends as the stage increases (from 50% in stage IA to 43%, 36%, 25%, 19%, 7% and 2% in stages IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB and IV, respectively). A screening programme that detects early phases of the lung cancer could prevent the advance of the disease improving the patients survival, since an early diagnosis facilitates the early treatment.

**Objectives:** to evaluate safety and effectiveness of the low-dose computed tomography (LDCT) for lung cancer screening in heavy smokers (individuals with smoking history of at least 20 pack years or former smokers with less than 10 years of abstinence). To estimate the performance of the screening (sensitivity, specificity, predictive positive value, false positives).

**Methods:** a systematic review of the scientific literature was made in the following databases: Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Cochrane Library, Medline (PubMed), EMBASE (Ovid), ISI Web of Science (Web of Knowledge, WoK), Scopus, ClinicalTrial.gov and ICTRP WHO. The search was conducted in June 2015 with temporary limit from year 2000, and with periodical updates to retrieve recent articles. Only randomized clinical trials (RCTs) were selected. Two independent reviewers verified independently that the papers were compliant with established inclusion and exclusion criteria. The data were summarized in evidence tables, and the methodological quality of the studies was assessed using the system developed by the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. A meta-analysis, if appropriate, was performed after obtaining pooled measures with the Review Manager program version 5.2. When necessary, means and standard deviations (SDs) weighted by sample size, were calculated with the SPSS statistics program version 19.

**Results:** attending to inclusion criteria, 8 RCTs were selected. The comparator in two of them was screening with thorax radiography (TxR), and no screening in the other six studies. When thorax radiography was the control group, the lung cancer screening with LDCT reduced lung cancer mortality by 20%

and overall mortality by 6%. The proportion of false positives was elevated. The overall and specific mortality was similar between screening with LDCT and no screening, with no statistical differences, although these RCT have low statistical power. Even though the false positives were less than those detected in the studies comparing LDCT with TxR, the number is still high for a screening programme. The only study with enough statistical power to detect mortality differences between LDCT and no screening is not finished yet and its results are expected in 2016.

**Conclusions:** The results of a high quality study favours LDCT over TxR, however, the screening with TxR is not a recommended nor a standard screening for lung cancer. The low statistical power and heterogeneity of the trials that compare LDCT to usual care difficult the assessment of differences in mortality rates. The high false positive rates, similar advanced cancer detected between screening rounds, overdiagnosis or costs are some of the concerns about LDCT screening. It would be necessary to assess the data from the only study with enough statistical power and sample size to detect differences in mortality with the usual care, whose results are expected in 2016.

# Justificación

El cáncer de pulmón es un importante problema sanitario. En los países desarrollados es el cáncer con mayor incidencia y mortalidad en varones, mientras que en mujeres es el tercero más frecuente y el segundo en términos de mortalidad. En 2012, fue responsable del 13% de todos los casos de cáncer y del 19,4% de todas las muertes por cáncer (1). Entre los múltiples factores de riesgo de la enfermedad destaca el consumo del tabaco, responsable del 85-90% de los casos y del 70% de las muertes mundiales (2). El consumo de tabaco provoca 9 de cada 10 casos de cáncer de pulmón en hombres y 8 de cada 10 casos en mujeres. El riesgo de que el tabaquismo produzca cáncer de pulmón aumenta con el número de cigarrillos fumados al día y el número de años durante los que se fumó (3), por ello, la población fumadora importante es susceptible de diagnóstico precoz.

Según la encuesta Nacional de Salud 2011-2012, el 24% de la población española de más de 15 años se declara fumador diario, de los que el 36% consume entre 10 y 20 cigarrillos al día. El mayor consumo,  $\geq 20$  cigarrillos/día, se produce especialmente entre los 55-64 años, representando el 46% del total. El 19,6% de la población se declara exfumador, con menos de 10 años de abstinencia el 48,5% (4).

Disponer de una prueba de cribado que detecte la enfermedad en una fase temprana facilitaría el tratamiento precoz, con lo que mejoraría la supervivencia al evitar la diseminación de la enfermedad, ya que la elevada mortalidad se debe fundamentalmente a que la mayoría de los casos son detectados en estadios avanzados.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Subdirección General de Calidad y Cohesión, a propuesta de los Comités Institucional y Técnico de la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Su objetivo es analizar la evidencia existente acerca de la efectividad del cribado del cáncer de pulmón mediante tomografía computerizada de dosis baja de radiación, en población fumadora de alto riesgo.

Finalmente y como conclusiones finales, se contestan específicamente los 18 criterios nacionales que figuran en el “Documento Marco sobre cribado poblacional” para la toma de decisiones estratégicas a la hora de implementación de programas de cribado poblacional (5).



# 1 Introducción

## 1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón

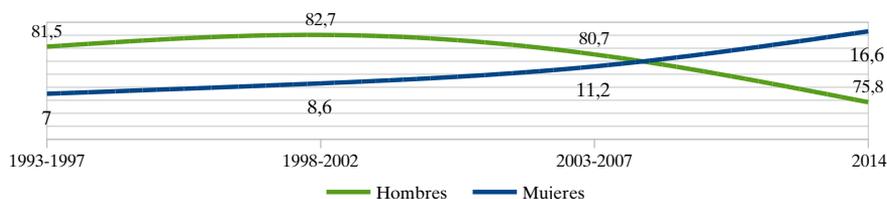
### Prevalencia e incidencia

En 2013 se contabilizaron más de tres millones de cánceres de pulmón en todo el mundo, colocándose entre los 5 cinco primeros en frecuencia en hombres y mujeres (2,6).

En 2012 fue el 2º cáncer más frecuente en España en hombres y el 4º en mujeres, por detrás de la próstata y la mama, colorrectal y cuerpo del útero respectivamente. Es el tercer cáncer por incidencia (12,4%), siendo estas cifras similares a las existentes a nivel mundial (13%) donde ocupa la primera posición (7).

La incidencia estimada en España en 2012 traduciría en una prevalencia a los 5 años de 28 148 casos, de los que 22 768 casos serán en hombres y 5 380 en mujeres a los 5 años (8). Estas cifras de incidencia fueron del 30,3 por 100 000 habitantes. Es mayor en hombres (52,5 por 100 000 hombres) aunque con tendencia descendente en comparación con la incidencia en mujeres que ha ido aumentando en los últimos años, hasta el 11,3 por 100 000 mujeres en 2012 (9) y 16,6 por 100 000 en 2014 (10). En la figura 1 se ven las tendencias de la incidencia en ambos sexos.

**Figura 1. Tasas de incidencia de cáncer de pulmón en España ajustadas por edad a la población estándar europea (datos por 100 000 habitantes)**



Fuente: Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. REDECAN. 2014 (10).

### Mortalidad

Según estimaciones de la OMS, en 2012 el cáncer de pulmón se situó como la quinta causa de fallecimiento a nivel mundial, y tercera a nivel europeo, afectando la mayoría de los casos a las edades a partir de los 50 años (11).

Representa el 20,8% de las muertes por cáncer en la Unión Europea (12), siendo la estimación de muertes por esta causa para el año 2020 en la Europa de los 28 de 303 278 (el 30,65% menores de 65 años) (1).

El cáncer de pulmón es el cáncer con mayor mortalidad en España (20,6%; 27,4% en hombres y 9,4% en mujeres) según datos de Globocan de 2012. La predicción para 2020 son más 24 000 muertes por esta causa (1).

La edad media a la defunción por cáncer de pulmón en hombres en España en 2013 fue de 69,19 años (siendo las provincias con fallecimientos a mayor edad Ceuta y Cáceres y Soria y Huesca las de menor). Las mujeres fallecieron debido a este tipo de cáncer a los 66,47 años (con mayor edad al fallecimiento en Las Palmas y Asturias y con menor en Cuenca y Ávila) (13).

### Carga de la enfermedad

A nivel mundial, los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) debidos al cáncer de pulmón en 2010 fueron 470 por 100 000 habitantes (hombres 663 y mujeres 274 años por 100 000), mientras que en Europa occidental alcanzaron los 947 años por 100 000 en ambos sexos (hombres 1 413 y mujeres 500). En España suponen 827 años (ambos sexos, hombres 1 424 y mujeres 247 años por 100 000) (14).

Se ha estimado que los años vividos con discapacidad (AVD) a causa del cáncer de pulmón, tráquea o bronquios, a nivel mundial, fueron de 467 por 1 000 en 2013 (6).

En cuanto a los años de vida potenciales perdidos (AVPP), en la franja de edad de 50 a 69 años en 2010, la tasa por 100 000 a nivel mundial para ambos sexos fue de 1 735 (hombres 2 573 y mujeres 927 años) mientras que en Europa occidental fue de 2 166 AVPP (hombres 3 262 y mujeres 1 114 años). En España en 2010 se estimaron 1 994 AVPP en ambos sexos (3 545 en hombres y 527 en mujeres) (14).

## 1.2 Factores de riesgo

El principal factor de riesgo del cáncer de pulmón es el tabaco (15), siendo el responsable del 85% de los casos (16). Además, figura entre los cinco factores de riesgo principales causantes de las enfermedades crónicas de los adultos, entre ellas el cáncer, en 2010. Supone un 6,3% de AVAD mundiales (8,4% en hombres, en los que es el factor principal y 3,7% en mujeres en el que representa el cuarto factor de riesgo de enfermedad)(17). El porcentaje del

total de AVPP por cáncer de pulmón a causa del tabaco representa el 84% en España en ambos sexos (hombres 90% y mujeres 40%, datos del 2010) similares a los datos para Europa occidental (salvo en mujeres que en la última el porcentaje es 70%) y por encima de las proporciones mundiales (ambos sexos 63%, hombres 67%, mujeres 49%) (14).

El riesgo de sufrir un cáncer de pulmón para un fumador o un ex-fumador es mayor que para aquellos que nunca han fumado. En un metanálisis de 287 estudios, Lee et al (3) encontraron un riesgo superior de padecer un cáncer de pulmón de 8 veces en los fumadores (hasta 16 veces más en caso del cáncer de células escamosas) y de 4 veces en los ex-fumadores, con respecto a un no fumador. Estos riesgos se incrementan cuanto más tiempo y más cantidad de tabaco se consume, además del comienzo a una edad temprana. El riesgo disminuye al dejar de fumar, pero sólo a largo plazo, y no se llega a equiparar con la población no fumadora(3).

En España en 2013, la prevalencia estimada de fumadores, estandarizada por edad (>15 años), era del 29,9% en los hombres y del 23,4% en las mujeres (18). En el informe de la OMS sobre hábito tabáquico de 2015, en 2025 la proporción de fumadoras será mayor que de fumadores en el tramo de 15 a 39 años, siendo para ese año la estimación global de fumadores del 21% de la población (23% hombres y 19% mujeres). En el rango de edad de 40 a 54 años se estima que un 27,5% de hombres fumarán y un 24,7% de mujeres mientras que de 55 a 69 años se estima un 19,5% de hombres fumadores y un 10,3% de mujeres (19).

En un estudio sobre el impacto del consumo de tabaco sobre la mortalidad en España en 2012, la mayor mortalidad atribuible al consumo de tabaco registrada se debió al cáncer de tráquea-bronquios-pulmón, con el 30,5% del total de muertes atribuibles (primera causa en varones y tercera en mujeres) (20).

Un factor de riesgo de especial importancia es la exposición ocupacional. La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), dependiente de la OMS, estimó que el 10% de las muertes por cáncer de pulmón entre los hombres y el 5% en las mujeres en el mundo se podrían atribuir a la exposición a 8 carcinógenos ocupacionales pulmonares, los asbestos, el arsénico, el berilio, el cadmio, el cromo, el níquel, los silicatos y el diésel (21). Destacan los asbestos, cuyo papel como carcinógeno directo o a través del aumento de riesgo tras la fibrosis pulmonar que pueden desencadenar está todavía a debate (15).

Factores adicionales de riesgo de cáncer de pulmón comprenden la exposición a humos resultantes de combustibles de madera y biomasa, la polución o la exposición a radón (15).

### 1.3 Anatomía patológica, diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón

Existen varios tipos histológicos de cáncer de pulmón, que se muestran en la tabla 1:

**Tabla 1: Clasificación histológica del cáncer de pulmón**

Tipo histológico	Subtipos
Lesiones pre invasivas	Carcinoma in situ/ displasia escamosa; Hiperplasia Adenomatosa Típica; Adenocarcinoma in situ; Hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonares idiopática difusa.
Carcinoma de células escamosas	Variantes: papilar; células claras, <i>células pequeñas</i> , basaloide.
Carcinoma de células pequeñas	Carcinoma combinado de células pequeñas.
Adenocarcinoma	Adenocarcinoma mínimamente invasivo: mucinoso; no mucinoso; mixto. Adenocarcinoma invasivo: según patrón predominante: lepidico; acinar; micropapilar; sólido con mucina. <i>Variantes adenocarcinoma invasivo: invasivo mucinoso; coloide; fetal bajo y alto grado; entérico.</i>
Carcinoma de células grandes	Variantes; Neuroendocrino y neuroendocrino combinado; basaloide; linfopitelioma-like; células claras; fenotipo rabdoide.
Carcinoma adenoescamoso	Carcinoma adenoescamoso.
Carcinoma sarcomatoide	Pleomórfico; células fusiformes; células gigantes; carcinosarcoma; blastoma pulmonar; otros.
Tumor carcinoide	Típico; atípico.
Carcinoma derivado de glándulas salivares	Carcinoma mucoepidermoide; adenoide quístico; epimioepitelial.

Fuente: Travis, W. Pathology of lung cancer (22).

La clasificación utilizada para la estadificación del cáncer de pulmón es la *Classification of Malignant Tumours* (TNM) que en 2009 (7ª edición) introdujo cambios respecto de la previa de 2002 (6ª edición) en la clasificación de estadios tempranos y tamaño del tumor (23) (Anexo I).

Los procedimientos para el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón pueden ser invasivos o no invasivos (tabla 2):

**Tabla 2: Procedimientos diagnósticos en el cáncer de pulmón**

<b>Procedimientos no invasivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografía de tórax</li> <li>• Tomografía computarizada (TC)</li> <li>• Tomografía de emisión de positrones (PET)</li> <li>• Método combinado PET/TC</li> <li>• Resonancia magnética (RM)</li> </ul>
<b>Procedimientos invasivos no quirúrgicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punción transbronquial a ciegas (TBNA)</li> <li>• Ultrasonografía endoscópica respiratoria (EBUS)</li> <li>• Ultrasonografía endoscópica digestiva (EUS)</li> <li>• Exploración ultrasonográfica mediastínica global</li> </ul>
<b>Procedimientos invasivos quirúrgicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediastinoscopia (MED)</li> <li>• Mediastinostomía (MEDTM)</li> <li>• Mediastinoscopia cervical extendida (MEDCE)</li> <li>• Videotoracoscopia (VAT)</li> </ul>

Fuente: Normativa SEPAR (24).

Las opciones de tratamiento del cáncer de pulmón son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, administradas solas o en combinación, dependiendo del estadio del cáncer, la tipología celular, el grado de diseminación y el estado del paciente.

La quimioterapia puede ser neoadyuvante (previa a un tratamiento radical) o adyuvante (tras cirugía o radioterapia administradas con intención curativa). La radioterapia se aplica de forma complementaria, neoadyuvante o profiláctica de lesiones cerebrales (25).

La cirugía sigue siendo la principal herramienta terapéutica en el cáncer de células no pequeñas en un estadio temprano (I-II), siendo actualmente el tratamiento más efectivo en estadios tempranos. La evidencia existente apoya además la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino tras la cirugía en los estadios II y III de este tipo de cáncer (26), aunque también se ha postulado para lesiones >4 cm de estadio IB (27). Los pacientes que no se puedan someter a cirugía se pueden beneficiar de radioterapia localizada (radiofrecuencia o radioterapia estereotáctica ablativa) con o sin quimioterapia (26, 27).

En el caso de los cánceres de células no pequeñas en estadios más avanzados, la quimioterapia es de elección, siendo el tratamiento de primera línea las combinaciones basadas en el cisplatino, o en caso de contraindicación, agentes de tercera generación. El uso paliativo de radioterapia, técnicas endoscópicas de descompresión de estenosis de vía aérea y cirugía se recomendarían para

el control de síntomas y la cirugía de metástasis únicas, como suprarrenal o cerebral podría considerarse para pacientes seleccionados (28).

El tratamiento en los cánceres de células pequeñas también variará según el estadio. Los estadios T1 y T2 sin afectación ganglionar se beneficiarían de cirugía con quimioterapia adyuvante, mientras que si existe dicha afectación el tratamiento consistiría en una combinación de radio y quimioterapia. En caso de metástasis a distancia el tratamiento tendría una intención paliativa, siendo de elección la quimioterapia. La radioterapia holocraneal profiláctica es valorable en todos los estadios en caso de respuesta a los tratamientos o estabilización de la enfermedad (localizada) (29).

En todo caso, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) recomienda la reestadificación tras tratamiento de inducción para valorar nuevas opciones terapéuticas (24).

### Supervivencia

En EEUU la tasa de supervivencia a cinco años del cáncer de pulmón (2001-2007) fue del 15,6%, alcanzando el 52% en pacientes con enfermedad localizada. En cambio más de la mitad de los pacientes con metástasis a distancia tienen una tasa de supervivencia del 3,6% a 5 años (15). El tiempo de supervivencia disminuye significativamente a medida que la enfermedad progresa, pasando del 50% del estadio IA al 43%, 36%, 25%, 19%, 7% y 2% en los estadios IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV, respectivamente. La tasa de supervivencia también disminuiría a medida que el tumor tiene un mayor tamaño (12).

## 1.4 Principios y consideraciones éticas de las pruebas de cribado. Requisitos de un programa de cribado

Según se recoge en el Documento Marco del Ministerio sobre Cribado Poblacional (5), el cribado puede llegar a reducir el impacto de una determinada enfermedad en la población, sin embargo no siempre la detección precoz produce los beneficios esperados y tampoco está exenta de riesgos. Existe un claro requerimiento ético de que el beneficio debe superar los potenciales riesgos físicos y/o psicológicos derivados de la prueba, del proceso diagnóstico y del tratamiento.

El beneficio del cribado se obtiene mediante un diagnóstico precoz preciso, que permita realizar una intervención adecuada y mejorar el pronóstico en gran parte de los pacientes detectados. Este beneficio se debe cuantificar no solo en términos relativos de reducción del riesgo, sino también en cifras absolutas que permitan conocer el verdadero impacto de la intervención en la carga de la enfermedad en la población diana. Entre los riesgos asociados al cribado se incluye un periodo de mayor morbilidad debido al adelanto diagnóstico en aquellos pacientes en los que la detección precoz no habría supuesto una mejora de su pronóstico – el sobrediagnóstico iría en este sentido al detectarse enfermedades que no se hubieran manifestado - así como el sobretratamiento debido a la detección de anomalías de pronóstico incierto, entre otros.

Para poder implementar un programa poblacional de cribado de estas características, es necesario disponer de los recursos técnicos, humanos y organizacionales adecuados para garantizar un adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

La capacidad técnica para realizar un cribado no implica que sea aceptable desde un punto de vista ético. Las consideraciones éticas, como el equilibrio entre beneficios y riesgos del programa completo, la equidad en el acceso, el consentimiento informado, el respeto a la autonomía, y el derecho a la intimidad y la confidencialidad son de vital importancia.

A continuación se indican los principios básicos de la ética médica y su relación con alguno de los riesgos asociados al cribado:

1. Principio de beneficencia: solo una parte de la población sometida al cribado va a padecer la enfermedad objeto de estudio, y por tanto, se va a beneficiar de la intervención.
2. Principio de no maleficencia: los participantes con resultados falsos positivos podrían sufrir un periodo innecesario de ansiedad o de daño psicológico, los efectos secundarios de las pruebas confirmatorias y/o un tratamiento innecesario, y entre los que obtuviesen resultados falsos negativos podrían producirse muertes evitables por retrasos diagnósticos y posterior intervención.
3. Principio de justicia: existe riesgo de aumentar las desigualdades si no hay equidad en el acceso o se realiza el cribado en detrimento de la implantación de otras medidas preventivas más coste-efectivas.

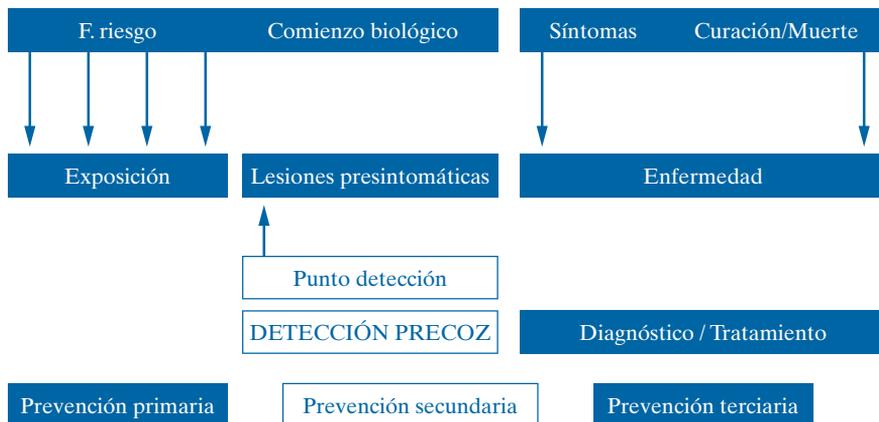
- Principio de autonomía: los individuos pueden no comprender todas las implicaciones de su participación en el programa debido a la dificultad en la comunicación de los riesgos.

En el documento también se recogen los 18 criterios nacionales para la toma de decisiones estratégicas a la hora de implementación de programas de cribado poblacional (5). Estos 18 criterios se relacionan con la enfermedad —su importancia, criterios diagnósticos, historia natural, latencia y medidas de prevención (4 criterios)—, la validez de la prueba de cribado —validez y fiabilidad, aceptabilidad (4 criterios)—, el tratamiento —procedimientos diagnósticos y terapéuticos, efectividad del tratamiento en el período de latencia y atención de salud (3 criterios)— y la efectividad y factibilidad del programa de cribado —reducción de la morbimortalidad, riesgos y beneficios, población diana, costes, ética, resultados finales y factibilidad en el Sistema Nacional de Salud (7 criterios)—. Estos criterios se contestan en el apartado conclusiones de este informe.

## 1.5 Estrategias de cribado de cáncer de pulmón

Como se ha visto, una prueba de cribado de cáncer de pulmón debería detectar casos de cáncer en estadios más tempranos, en el que el tratamiento es más efectivo para modificar la historia natural del cáncer y reducir la mortalidad de la población cribada. El cribado con TCBD se situaría a nivel de prevención secundaria, como detección precoz (30) (figura 2).

**Figura 2. Historia natural y niveles de prevención del cáncer**



Fuente: Díaz-Rubio, 2006 (31)

En los años 70 se iniciaron esfuerzos para encontrar aquella prueba de cribado que permitiera detectar los casos de cáncer de pulmón en estadios más tempranos (32). Se han propuesto varias pruebas entre las que destacan la radiografía de tórax (RxT), prueba no invasiva para detectar anomalías del pulmón en una imagen radiológica, la citología de esputo, también no invasiva, donde se examinan mediante microscopio células del pulmón obtenidas a través de muestras de esputo, la tomosíntesis torácica digital, no invasiva, que utiliza la radiografía digital combinada con algoritmos de reconstrucción, el análisis de compuestos orgánicos volátiles (VOC) que se miden en aire exhalado, y la prueba objeto del presente informe, el TCBD.

Entre las pruebas invasivas (muestras de sangre) cabe destacar la investigación que se está desarrollando sobre biomarcadores como los microARN circulantes o la cuantificación de ADN circulante en el plasma, con alteraciones que se presentan en el cáncer (30, 33-35).

Los primeros ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados evaluaron pruebas como la radiografía de tórax y la citología del esputo, encontrando que aunque detectaran casos en estadio temprano, no disminuían el número de cánceres de estadios avanzados detectados o la mortalidad debida al cáncer de pulmón (32). En 2004, la *U.S. Preventive Services Task Force* declaró que la evidencia acerca de la efectividad de estas pruebas de cribado del cáncer del pulmón era insuficiente (36), reafirmando en la actualización de 2014 de sus recomendaciones que tanto la RxT como la citología de esputo no habían demostrado una sensibilidad y especificidad adecuadas como pruebas de cribado (37). La aparición de la tomografía computarizada de baja dosis (TCBD) y su mayor sensibilidad a la hora de detectar estadios más tempranos de cáncer de pulmón renovó el interés por su cribado (32, 38). En 1992 se inició en Estados Unidos un proyecto longitudinal sin grupo control (*Early Lung Cancer Action Project-ELCAP*), sobre la utilidad de la TCBD anual en el cribado de cáncer de pulmón (39). El estudio se extendió a varios países, llegando a acumular más de 52 000 personas cribadas en 2010 (40, 41). En España, participaron 2 989 personas que fueron cribadas y sometidas a un seguimiento de 14 años, publicándose los resultados en 2015 (42). Paralelamente se han venido realizando varios ECAs tanto en EEUU como en Europa, en los que el cribado de TCBD ha sido comparado con la RxT o con el no cribado (cuidados habituales, entrevista clínica, entrevistas de calidad de vida o de hábito tabáquico).



## 2 Objetivos

- Conocer la eficacia del cribado del cáncer de pulmón mediante tomografía computarizada de dosis baja de radiación a la hora de reducir la mortalidad por cáncer de pulmón en pacientes fumadores o ex-fumadores.
- Conocer los efectos adversos derivados del cribado y de las pruebas diagnósticas necesarias tras un resultado falso positivo.
- Estimar la validez de la prueba de cribado mediante la evaluación de la sensibilidad y especificidad así como los valores predictivos y proporciones de falsos positivos y negativos.



# 3 Métodos

## 3.1 Búsqueda bibliográfica

Para responder a los objetivos de esta revisión sistemática se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos:

Bases de datos de informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas

- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases (Health Technology Assessment, HTA; Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, DARE*: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
- Cochrane Library Plus: <http://www.bibliotecacochrane.com/>

Bases de datos generales

- MEDLINE (PubMed): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- EMBASE (Ovid): <http://www.elsevier.com/online-tools/embase>
- ISI Web of Science: <http://www.accesowok.fecyt.es/>
- Scopus (SciVerse): <http://www.scopus.com>

Ensayos clínicos

- ICTRP OMS: <http://www.who.int/ictcp/en/>
- Instituto Nacional de Salud de U.S.: <http://clinicaltrials.gov>

El límite temporal de la búsqueda abarcó desde enero de 2000 hasta junio de 2015, actualizándose periódicamente hasta noviembre de 2015.

La estrategia de búsqueda incluyó, entre otros, los términos “*low-dose*”, “*computerized tomography*” “*lung cancer*”, o “*screening*” (las estrategias de búsqueda se especifican en el Anexo II).

Se utilizó un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4) para el tratamiento de los resultados de las búsquedas, a fin de eliminar duplicados y facilitar la gestión documental. Dos investigadores realizaron una lectura de los resúmenes obtenidos, de forma independiente. En caso de no disponer de resumen, se procedió a la lectura a texto completo. Para completar esta fase se llevaron a cabo búsquedas en metabuscadores, como Google académico, páginas

web de sociedades científicas y agencias de evaluación nacionales e internacionales, hasta octubre de 2015, para aportar toda la información de interés relevante.

## 3.2 Criterios de selección de los estudios

La selección de los estudios potencialmente relevantes fue realizada por dos investigadores de manera independiente, conforme a unos criterios de inclusión y de exclusión previamente establecidos que se recogen en la tabla 3. Los posibles desacuerdos se resolvieron por consenso. También se realizó una búsqueda manual a partir de la bibliografía citada en dichos artículos para localizar información no recuperada en la búsqueda automatizada.

**Tabla 3: Criterios de selección de estudios**

Aspecto considerado	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
Diseño del estudio	Revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales.	Estudios de un solo caso, revisiones narrativas, estudios de casos y controles y series de casos sin resultados de seguridad.
Idioma	Español, Inglés, Francés, Portugués, Italiano	
Tipo de publicación	Artículos originales de investigación e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Las comunicaciones a congresos solo se incluyeron si se disponía de la metodología empleada (por ej.: publicación de resultados con mayor seguimiento de un estudio previo).	Cartas al director, editoriales y artículos de opinión.
Características de los participantes	Candidatos a cribado de cáncer de pulmón por su elevado riesgo debido al hábito tabáquico, ya fuesen fumadores o exfumadores con historia de al menos 20 paquetes año y menos de 10 años de abstinencia.	Ex fumadores con más de 20 años de abstinencia. Otros grupos de riesgo.
Intervención	Estudios que valorasen el cribado con tomografía computarizada de baja dosis.	Estudios que realizasen otras pruebas adicionales de cribado o en los que el TC forme parte de un protocolo de pruebas de cribado.
Comparación	Con otras pruebas de cribado o con entrevistas clínicas/no realización de pruebas.	
Tamaño de la muestra	Se incluyeron estudios con al menos 1000 pacientes.	
Variables de resultado	Variables clínicas (mortalidad global, mortalidad específica por cáncer de pulmón) o de desempeño de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad, valores predictivos). También variables de seguridad (sobrediagnóstico, mortalidad y efectos adversos en falsos positivos, cáncer de intervalo) y de calidad de vida.	Se excluyeron estudios que sólo valorasen parámetros radiológicos.

Fuente: elaboración propia.

### 3.3 Clasificación de las variables de resultado y evaluación de la calidad de los estudios

Se siguió el sistema elaborado por el grupo de trabajo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (43).

En primer lugar, y a partir de la revisión de la literatura, se seleccionaron 13 variables de resultado consideradas de interés para contestar a los objetivos de investigación planteados (tabla 4).

**Tabla 4. Definición de las variables de resultado**

Variable resultado	Definición
Adherencia al cribado	Proporción de participantes que son explorados con una ronda de cribado respecto a la ronda previa y la basal (44)
Tasa de detección	Cánceres confirmados a través de cribado dividido por la población cribada (* 100) (44)
Sensibilidad	Capacidad de una prueba de cribado para detectar la enfermedad (probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga un resultado positivo) Fórmula: Resultado Verdadero Positivo (VP)/(Resultado Verdadero Positivo (VP)+ Resultado Falso Negativo (FN)) (5)
Especificidad	Capacidad de una prueba de cribado para clasificar correctamente a una persona sana (probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo) Fórmula: Resultado Verdadero Negativo (VN)/ (Resultado Verdadero Negativo (VN)+ Resultado Falso Positivo (FP)) (5)
Proporción de falsos positivos	Porcentaje de falsos positivos sobre el total de cribados realizados (44). Se define un falso positivo como aquella prueba con resultado positivo sin confirmación diagnóstica de cáncer *.
Valor predictivo positivo	Probabilidad de que un individuo con un resultado positivo en la prueba de cribado tenga la enfermedad. Fórmula: VP/ (VP + Resultado Falso positivo (FP)) (5)
Valor predictivo negativo	Probabilidad de que un individuo con un resultado negativo en la prueba no tenga la enfermedad. Fórmula: Resultado VN/(VN+FN) (5)
Proporción de estadios tempranos de cáncer de pulmón	Porcentaje de cánceres en estadios tempranos (I-II) detectados del total de cánceres, en ronda basal y rondas de incidencia.
Proporción de estadios avanzados de cáncer de pulmón	Porcentaje de cánceres en estadios avanzados (III-IV) detectados del total de cánceres, en ronda basal y rondas de incidencia.
Número de cánceres de intervalo*	Proporción de cánceres de intervalo, entendidos como aquellos diagnosticados tras un test cribado negativo, un test indeterminado sin seguimiento ni trabajo de evaluación diagnóstica tras un test de cribado negativo o una evaluación diagnóstica negativa. Con denominador total de cánceres.

**Tabla 4. Definición de las variables de resultado (continuación)**

Variable resultado	Definición
Complicaciones del cribado*	Número/proporción de pruebas de evaluación diagnóstica y complicaciones debidas a la propia prueba de cribado o a las derivadas de la evaluación diagnóstica por positividad. Incluye la mortalidad dentro de los 60 días posteriores al mayor procedimiento invasivo o tras diagnóstico de positividad en aquellos pacientes sin procedimiento invasivo y el sobrediagnóstico (aquellos cánceres de pulmón que no afectarían a la esperanza de vida del paciente aún permaneciendo sin tratar).
Mortalidad específica por cáncer de pulmón*	Proporción de fallecimientos que son consecuencia directa de cáncer de pulmón (primario o secundario), síndrome paraneoplásico o intervención terapéutica o diagnóstica, incluyendo eutanasia y sedación paliativa, sin otra clara causa de muerte entre los participantes del cribado (45).
Mortalidad global*	Proporción de fallecimientos por cualquier causa, incluida la mortalidad específica por cáncer de pulmón, entre los participantes del cribado.

Fuente: elaboración propia.  
\*Definiciones recogidas de los ECAs que evalúan el desempeño del cribado de cáncer de pulmón con TCBD

Posteriormente, un grupo de trabajo formado por 5 profesionales clínicos (especialistas en Cirugía Torácica, Neumología, Oncología, Radiología y Salud Pública), clasificaron estas variables según su relevancia clínica, mediante el empleo de una escala del 1-9, de acuerdo con su relevancia para la toma de decisiones (1: menor importancia y 9: máxima importancia) (tabla 5).

**Tabla 5. Jerarquía de las variables relevantes**

Puntuación otorgada	Importancia de las variables
1-3	No relevantes en toma de decisiones, de menor importancia para los pacientes.
4-6	Relevantes pero no decisivas para la toma de decisiones.
7-9	Decisivas para la toma de decisiones.

Fuente: elaboración propia.

Para el análisis se consideraron únicamente aquellas variables críticas e importantes para la toma de decisiones. En las tablas de evaluación GRADE sólo se incluyeron aquellas variables críticas.

De las variables seleccionadas, 10 fueron consideradas críticas para la toma de decisiones (adherencia al cribado, tasa de detección, sensibilidad, especificidad, proporción de falsos positivos, valor predictivo positivo y negativo, proporción de estadios tempranos y avanzados de cáncer y mortalidad específica por cáncer de pulmón) y las 3 restantes fueron clasificadas como importantes (número de cánceres de intervalo, complicaciones debidas a

evaluación diagnóstica y mortalidad global). Las puntuaciones otorgadas por los evaluadores y el nivel de relevancia alcanzado por las distintas variables se muestran en la tabla 6.

**Tabla 6. Puntuaciones y nivel de relevancia de las variables resultado**

Variable resultado	Rangos			Mediana	Clasificación
	1-3	4-6	7-9		
Adherencia al cribado		2	3	8	crítica
Tasa de detección	1	1	3	8	crítica
Sensibilidad		1	4	9	crítica
Especificidad		1	4	8	crítica
Proporción de falsos positivos		1	4	7	crítica
Valor predictivo positivo		1	4	8	crítica
Valor predictivo negativo		1	4	8	crítica
Proporción de estadios tempranos de cáncer de pulmón			5	8	crítica
Proporción de estadios avanzados de cáncer de pulmón		2	3	7	crítica
Número de cánceres de intervalo		3	2	6	importante
Complicaciones debidas a evaluación diagnóstica		3	2	6	importante
Mortalidad específica por cáncer de pulmón			5	8	crítica
Mortalidad global		3	2	6	importante

Fuente: elaboración propia.

El sistema GRADE clasifica la calidad de la evidencia en cuatro grados (alta, moderada, baja o muy baja) asociada a varios factores que aumentan o disminuyen dicho grado de calidad (46). Esta clasificación y los factores influyentes en la calidad se detallan en el Anexo III.

Las limitaciones de diseño de los ECAs incluidos se realizó mediante la herramienta de valoración de riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane (47).

### 3.4 Análisis y presentación de resultados

Siguiendo la metodología propuesta por el grupo de trabajo GRADE, se realizó un análisis independiente de los datos clínicos y de desempeño de la prueba de cribado obtenidos en los ECAs cuando fue adecuado (48). Para obtener una medida agrupada de las variables de interés si era posible se realizó un metanálisis utilizando la Odds Ratio (OR) y se combinaron los resultados utilizando un modelo de efectos fijos o aleatorios mediante el programa Review Manager (RevMan, versión 5.2, disponible para descarga en <http://ims.cochrane.org/revman>). Para cada una de las variables, la heterogeneidad estadística se evaluó con la prueba Q de Cochrane (prueba de  $\chi^2$ ). El porcentaje de variación total entre los estudios que se debe a la heterogeneidad en lugar de al azar se cuantificó con la prueba  $I^2$ . Para un valor de  $I^2$  moderado-bajo ( $\leq 50\%$ ) se empleó el modelo de efectos fijos, mientras que para un valor  $I^2$  alto ( $\geq 50\%$ ) se utilizó el modelo de efectos aleatorios.

Cuando la variable de resultado se analizó sólo en el brazo de cribado con TC se calculó una media  $\pm$ DE, ponderada por el tamaño de muestra, mediante el programa estadístico SPSS versión 19. Los resultados mostrados en los diferentes estudios, además del nivel de evidencia y la importancia de cada variable fueron introducidos en tablas, empleando la herramienta online GRADE (GRADE ProGDT en [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/index.html#projects/](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/index.html#projects/)) siempre que estuviese justificado.

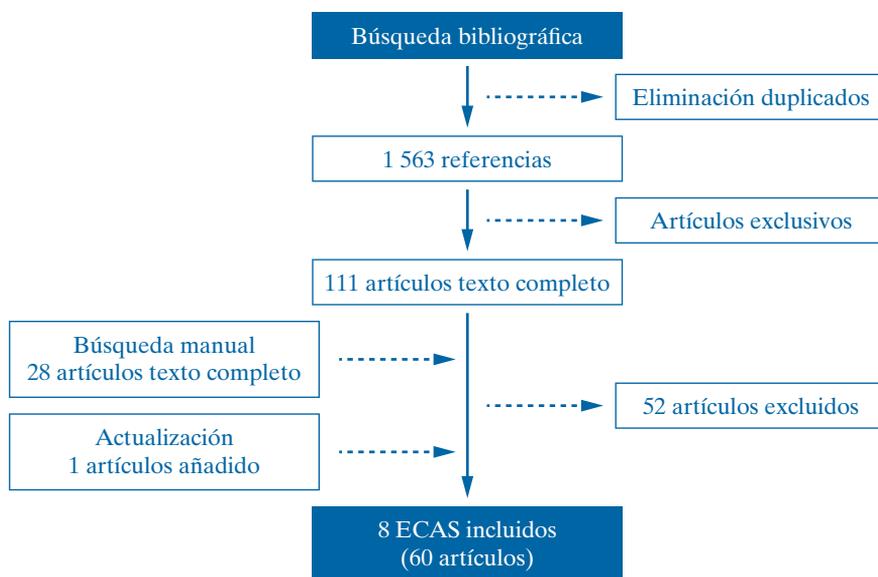
# 4 Resultados

## 4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se recuperaron 1 780 artículos en la búsqueda, de los que 217 estaban duplicados. Se seleccionaron 111 para su lectura a texto completo, cumpliendo finalmente los criterios de inclusión 60 artículos, correspondientes a 8 ECAs. Asimismo, se localizaron 7 revisiones sistemáticas (32,38, 49-53) cuyos motivos de exclusión se exponen en el Anexo IV.

En la figura 3 se expone el proceso de búsqueda y selección de artículos.

**Figura 3. Diagrama de selección de artículos**



En noviembre de 2015, se realizó la última actualización de la búsqueda bibliográfica, recuperándose 325 artículos tras la eliminación de los duplicados. Se añadió 1 artículo que presentaba nuevos datos de uno de los estudios.

Se excluyeron 3 ECAs (3 artículos) por falta de seguimiento o información incompleta de resultados. Los tres presentaban datos sólo de la ronda basal, y uno de ellos tenía además un tamaño de muestra menor del fijado en los criterios de inclusión y sólo datos publicados en un congreso. También se

excluyeron 2 artículos que correspondían a dos estudios con grupos de control no aleatorizados y un informe de evaluación de tecnologías sanitarias por no presentar metodología GRADE (Anexo IV).

En el Anexo V se detallan los artículos de los ECAs incluidos, tanto los utilizados para el análisis (60 artículos) como los excluidos (47 artículos).

Se realizó una lectura crítica de los ensayos seleccionados, así como la revisión manual de la bibliografía citada en los mismos, recogiendo en tablas de evidencia los resultados más relevantes (Anexo VI). Todos los estudios incluidos se correspondieron con ensayos clínicos aleatorios de procedencia americana y europea.

Por último, se localizaron 4 ECAs en marcha cuyas principales características se describen en el Anexo IV.

## 4.2 Valoración de la calidad de la evidencia y características de los estudios

Según los grados de evidencia elaborados por el grupo GRADE (43, 46) la calidad de la evidencia fue variable, en función de los comparadores (TCBD frente a RxT, TCBD frente a cuidados habituales) y en función de los intervalos de cribado (anual y no anual o bienal).

En los estudios que compararon el TCBD con la RxT se pudieron analizar 8 variables con la metodología GRADE, de las que, a juicio de los expertos, 4 fueron críticas (mortalidad específica, proporción de estadios tempranos y avanzados y el porcentaje de falsos positivos) y 4 importantes (mortalidad global, presencia de cáncer de intervalo, número de pruebas realizadas para confirmación diagnóstica y complicaciones tras procedimientos diagnósticos). Las variables que presentaron una calidad alta fueron la mortalidad específica, la global, la proporción de estadios tempranos y de estadios avanzados de cáncer detectados en segunda ronda de incidencia y el número de pruebas realizadas para confirmación diagnóstica. Con una calidad moderada le siguieron el cáncer de intervalo, los falsos positivos globales y las complicaciones tras procedimientos diagnósticos. Los falsos positivos en la ronda de incidencia obtuvieron una calidad baja. Tanto la proporción de estadios tempranos y avanzados de cáncer en las rondas basales y primera ronda de incidencia, como los falsos positivos de la ronda basal y globales presentaron una calidad muy baja.

En los ensayos en los que el grupo control eran los cuidados habituales y el intervalo de cribado anual, se pudo aplicar el método GRADE a 6 variables. Tres fueron críticas (mortalidad específica, proporción de estadios tempranos y avanzados de cáncer), y 3 importantes (mortalidad global, el número de pruebas realizadas para confirmación diagnóstica y las complicaciones tras procedimientos diagnósticos). Las variables que presentaron una calidad alta fueron la proporción de estadios tempranos y de estadios avanzados de cáncer detectados en las rondas de incidencia y la proporción de pruebas para confirmación diagnóstica (invasivas). Con una calidad moderada le siguieron la mortalidad específica y la global. Tanto la proporción de cáncer temprano como de cáncer avanzado en rondas basales presentaron una calidad baja. No hubo variables clasificadas con calidad muy baja.

En la comparación del cribado bienal con no realizar cribado se incluyó un solo ECA y se analizaron mediante GRADE dos variables, la mortalidad específica por cáncer de pulmón, de importancia crítica, y la mortalidad global evaluada como importante.

Cinco fueron las variables que se analizaron en el caso de la comparación entre el TCBD anual y el TCBD bienal. Mientras que las variables críticas como la mortalidad específica por cáncer de pulmón, la proporción de estadios tempranos y la proporción de estadios avanzados de cáncer obtuvieron una calidad moderada y bajas respectivamente, las variables de mortalidad global y el cáncer de intervalo, clasificadas como importantes, se valoraron como de calidad baja a causa de una elevada imprecisión.

No se aplicó el análisis GRADE a las variables de adherencia al cribado y tasa de detección por no existir suficientes datos de los grupos de comparación. Tampoco se utilizó el GRADE de pruebas diagnósticas para las variables de sensibilidad ni especificidad dado que el diseño de los estudios no permitía aplicarlo.

Los sesgos de los estudios se detallan en el Anexo VII y la evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables puede consultarse de manera detallada en las tablas GRADE mostradas en el apartado de resultados.

## Características de los estudios

Los estudios agrupan 90 325 pacientes, de los que 45 631 recibieron entre 1 y 4 rondas de cribado con TC de baja dosis. Los grupos controles recibieron rondas de cribado con radiografía de tórax (28 390 pacientes) (NLST, LSS) o

no recibieron cribado alguno, salvo una entrevista clínica (16 484 pacientes) (LUSI, DANTE, DLCST, MILD, NELSON, ITALUNG), razón por la que los resultados se analizan y presentan por separado.

Dos estudios realizados en EE. UU. agrupan 56 772 pacientes, mayoritariamente entre 55 y 64 años de edad y se caracterizan por comparar el cribado con TC frente a la Rx de tórax y por presentar mayor consumo de tabaco al año. El resto de los estudios se realizaron en Europa, incluyeron menor número de pacientes (33 553) y presentaron una media de edad y un consumo de tabaco al año ligeramente menor. En ellos se comparó el cribado con TC frente a los cuidados habituales e incluyeron mayor proporción de hombres, destacando el ensayo DANTE en el que se excluyó a las mujeres. También se observaron ciertas diferencias en cuanto a la adquisición y realización de la técnica (grosor de colimación, uso de software volumétrico, diagnóstico asistido por ordenador o el número de canales, entre otros) o los criterios de positividad de los nódulos sospechosos detectados en el cribado. Tanto en los estudios americanos como en los europeos los grupos de intervención y control fueron comparables al inicio.

En las tablas 7 y 8 se resumen las principales características de los estudios incluidos así como los protocolos radiológicos y la definición de positividad de las lesiones.

**Tabla 7. Principales características de los estudios incluidos en los análisis**

Estudio, diseño, país, año*, N	Período reclutamiento	TCBD n grupo	Comparador n grupo	Edad y sexo (%)	Media paquetes-año	Rondas de cribado	Adherencia global	Media o mediana seguimiento
NLST_ECA EEUU_2011 N =53454	2002-2004	26 722	Rx tórax 26 732	73,4% entre 55 y 64 años 59% hombres	56 p-a	3 rondas (1 basal y 2 anuales)	95% grupo TC 93% grupo Rx	Mediana 6,5 años (máximo 7,4)
LSS_ECA** EEUU_2004 N =3318	2000-2000	1660	Rx tórax 1658	68% entre 55 y 64 años 58,6% hombres	54 p-a	2 rondas (1 basal y 1 al año)	Basal: 96% TC y 93% Rx Cribado: 85,8% y 79,9% Rx	2 años con resultados a un año
LUSI_ECA Alemania_2015 N =4052	2007-2011	2029	No cribado 2023	72,1% entre 50 y 59 años 59% hombres	36 ( ±18)	5 rondas (1 basal y 4 anuales)	≈90% 4 rondas de TC	Resultados a 3 años (máximo 6,5)
DANTE_ECA Italia_2015 N =2450	2001-2006	1264	No cribado 1186	64,6(64,3-64,8)TC 64,6(64,4-64,9)Rx 100% hombres	47,3 p-a grupo TC 47,2 grupo control	5 rondas (1 basal y 4 anuales)	93,67% en el grupo TC realizaron las 5 rondas	Mediana 8,35 años
DLCST_ECA Dinamarca_2015 N =4104	2004-2006	2052	No cribado 2052	57,3 ±4,8 años 55,2% hombres	36,4 p-a grupo TC 35,9 grupo control	5 rondas (1 basal y 4 anuales)	Media anual participación: 95% grupo TC 93% grupo control	Mediana 4,81 años ambos grupos
MILD_ECA Italia_2012 N =4099	2005-2011	2376 (1190 TC anual 1186 TC bienal)	No cribado 1723	85,4% entre 49 y 65 años 66,3% hombres	39 p-a grupo TC 38 grupo control	5 rondas anual (media de 5 TC) 3 rondas bienal (media 3 TC)	96,1% en TC anual 95,1% en TC bienal	Mediana 4,4 años (máximo 6)
NELSON_ECA Países Bajos; Bélgica_2014 N =15822	2003-2006	7915	No cribado 7907	59 años 84% hombres	38 p-a	3 rondas (1 basal y 2 a intervalos crecientes) (resultados a 2 y 5 años)	96%, 93% y 88% en 1ª, 2ª y 3ª rondas respectivamente	Mediana 8,16 años (RIQ: 7,56-8,56)
ITALUNG_ECA Italia_2013 N = 3026	2004-2006	1613	No cribado 1593	60,7 años grupo TC 61 años grupo control 64,7% hombres	42,9 p-a grupo TC 41,6 grupo control	TC basal y anuales hasta completar 7 años desde aleatorización. Resultados de 4 rondas (1 basal y 3 anuales)	grupo TC 87,10% TC basal 79,80% ronda 4	4 años (Resultados acumulados tras finalizar las 4 rondas anuales)

Fuente: elaboración propia; \* año de publicación últimos resultados analizados; \*\* precursor del NLST; p-a: paquetes-año; RIQ: rango intercuartílico; Rx: radiografía de tórax.

**Tabla 8. Protocolos radiológicos y positividad de las lesiones**

Estudio n.º centros	Número canales	Grosor corte	Intervalo de reconstrucción	Evaluación nódulos	CAD	Software volumétrico	Segunda lectura	Control de calidad	Positividad resultados basales	Positividad resultados seguimiento
NLST 33	4*	1-2,5 mm	1,5-2,5 mm	2D	No**	No***	No	Centro/ curso entrenamiento	Positivo: NNC ≥4 mm; consolidación; atelectasia, nódulos en crecimiento o con cambios de atenuación	Mismos criterios salvo lo siguiente: Aquellas lesiones sospechosas estables durante todas las rondas pasan a ser alteraciones menores (negativo) en la última ronda
									Negativo o alteración menor: NNC <4 mm; nódulos con morfología benigna	
									Alteración relevante no sospechosa	
LSS 6	4	5 mm	--	2D	No	No	Sí****	Centro entrenamiento	Nódulo o masa >3 mm Nódulo espiculado ≤3 mm Opacidad parenquimatosa focal ( <i>consolidación u OVE</i> ) Lesiones endobronquiales	( <i>cambio en el protocolo</i> ) Cualquier NNC ≥4 mm Anomalías a criterio del radiólogo
									Positivo: >500 mm³ o TDV <400 días; OVE >8 mm	Positivo: nuevo >500 mm³ o TDV <400 días
NELSON 4	16	1 mm	0,7 mm	2D y 3D	No	Sí	Sí	Centro entrenamiento	Negativo: <50 mm³ o TDV >600 días	Negativo: no nuevo o nuevo <50 mm³, sin crecimiento o TDV >600 días
									Indeterminado: 50-500 mm³ o TDV 400-600 días	Indeterminado: no nuevo 50-500 mm³ o TDV 400-600 días
									Positivo: > 15 mm	Positivo: cualquier nuevo o TDV <400 días
DLCST 1	16	1 y 3 mm	1 y 1,5 mm	2D y 3D	No	Sí	Opinión expertos	Negativo: <5 mm	Negativo: no nuevo, sin crecimiento o TDV >600 días	
								Indeterminado: 5-15 mm	Indeterminado: TDV 400-600 días	

Estudio n.º centros	Número canales	Grosor corte	Intervalo de reconstrucción	Evaluación nódulos	CAD	Software volumétrico	Segunda lectura	Control de calidad	Positividad resultados basales	Positividad resultados seguimiento
LUSI 1	16 y 128	1 mm	0,8 y 0,7 mm	2D y 3D	Sí	Sí	Sí	Opinión expertos	Positivo: >10 mm o TDV <400 días	Positivo: nuevo >10 mm o TDV <400 días
									Negativo <5 mm o TDV >600 días	Negativo no nuevo, sin crecimiento o TDV >600 días
DANTE 3	1 y 16	5 mm	3 mm	2D	No	No	Sí	Centro entrenamiento	Positivo: >5 mm, NNC no lisos; OVE >10 mm	Positivo: nuevo >5 mm o cualquier crecimiento; OVE >10 mm
									Negativo ≤5 mm Nódulo calcificado o liso	Negativo no nuevo, sin crecimiento o NNC sólido ≤5 mm
ITALUNG 5	1 y 3 mm	1 y 1,5 mm	1 y 1,5 mm	2D	No	No	Sí	Centro entrenamiento	Positivo: ≥5 mm	Positivo: nuevo ≥3 mm³ o crecimiento
									Negativo <5 mm	Negativo: no nuevo o sin crecimiento
MILD 3	6 y 16	1 mm	1 mm	2D y 3D	Sí	Sí	Sí	Curso entrenamiento	Positivo: >250 mm³	Positivo: nuevo >250 mm³
									Negativo <60 mm³	Negativo no nuevo
									Indeterminado: No considerado	Indeterminado: No considerado
									Indeterminado: 5-10 mm o TDV 400-600 días	Indeterminado: nuevo 5-10 mm o TDV 400-600 días
									Indeterminado: 60-250 mm³	Indeterminado: nuevo 60-250 mm³

Fuente: Adaptada de Field et al. (54), \* al menos 4 detectores \*\* un estudio con 40 seleccionados (Tao et al. (2008)) \*\*\* un estudio con 131 seleccionados (Jeon KN et al. (2012)) \*\*\*\* una pequeña muestra de 20 TC en cada centro (Pinsky P et al. (2005)); CAD: Diagnóstico asistido por ordenador (del inglés *computer aided diagnosis*); TDV: tiempo de duplicación del volumen; NNC: nódulo no calcificado; OVE: opacidad en vidrio esmerilado.

### 4.3 Eficacia y efectividad del cribado de cáncer de pulmón con TC de baja dosis

Cribado anual con TCBD frente a cribado con radiografía de tórax

Dos estudios (NLST, LSS) compararon 28 382 pacientes a los que se les realizó un cribado con TC de baja dosis con 28 390 pacientes cribados mediante radiografía de tórax. El período intercribado en los dos ensayos fue anual (ronda basal y anuales).

Adherencia a la prueba de cribado

La adherencia *global* media en el grupo de intervención (participantes que continúan en el programa de cribado respecto a rondas anteriores) ponderada por tamaño muestral fue del 94,76%  $\pm$ 0,96. En el brazo control (RxT) esta adherencia fue del 94,69  $\pm$ 3,68. En la tabla 9 se detalla la adherencia por rondas (proporción respecto a ronda previa), por ECAs y agrupada.

**Tabla 9. Tasas de adherencia por rondas. NLST y LSS**

Rondas	Ronda basal		Rondas incidencia			
	ronda T0*		ronda T1		ronda T2**	
Adherencia brazos	TCBD	RxT	TCBD	RxT	TCBD	RxT
NLST respecto ronda basal	98,5%	97,4%	93,9%	92,5%	97,5%	96,91%
					91,6%	89,7%
LSS	96,0%	93,0%	85,8%	79,9%	--	--
Agrupada	98,3 $\pm$ 0,6	93,4 $\pm$ 1,9	97,1 $\pm$ 1,0	91,7 $\pm$ 2,9	--	--

Fuente: elaboración propia; \* Participación basal, ronda de prevalencia T0; \*\* Sólo datos NLST

Estadios de cáncer

En el análisis de la proporción de cáncer tanto en estadio temprano (reseable) como en estadio avanzado (no reseable) se ha utilizado como denominador el número total de cánceres detectados (global o por ronda de cribado en su caso).

En la tabla 10 se detallan los cánceres detectados en los estudios de forma global, por estadio, y por ronda de cribado.

### **Proporción de estadios tempranos detectados**

Fórmula: 
$$\frac{\text{n.º de cánceres de estadios I y II resecables}}{\text{n.º total de cánceres detectados}}$$

En la ronda basal (de prevalencia), un 63% de los cánceres detectados por el TCBD fueron tempranos, mientras que en el grupo control lo fueron un 47% ( $p = 0,92$ ).

En el caso de la primera ronda de incidencia, al año de la ronda basal, la detección de cánceres disminuyó, manteniendo el TCBD una mayor proporción de cánceres tempranos detectados frente al grupo RxT (67% vs 41%,  $p = 0,45$ ). La segunda ronda de incidencia (únicamente con datos del NLST) mantuvo la misma tendencia (69,5% grupo TCBD vs 42% grupo RxT,  $p < 0,00001$ ).

En el NLST no existieron diferencias significativas en la proporción de cáncer temprano detectado por el TCBD entre las diferentes rondas de cribado. En cambio en el LSS se detectaron más cánceres tempranos en la ronda basal que la de incidencia ( $p = 0,04$ ).

### **Proporción de estadios avanzados detectados**

Fórmula: 
$$\frac{\text{n.º de cánceres de estadios >II (mayoría no resecables)}}{\text{n.º total de cánceres detectados}}$$

En la ronda de prevalencia (basal), los datos agrupados de los ECAs NLST y LSS muestran que el TC de baja dosis detecta menos cánceres de estadio avanzado que la radiografía de tórax (37% vs 53%,  $p = 0,92$ ).

En la primera ronda de incidencia, las proporciones fueron similares, representando los cánceres avanzados un 33% en el grupo TCBD frente al 59% en el brazo de cribado con radiografía de tórax ( $p < 0,00001$ ).

En el NLST no existieron diferencias significativas en la proporción de cáncer avanzado detectado por el TCBD entre las diferentes rondas de cribado. En cambio en el LSS se detectaron menos cánceres avanzados en la ronda de incidencia que en la basal ( $p = 0,01$ ).

**Tabla 10. Proporción de cáncer. Totales, tempranos y avanzados. NLST y LSS (rondas T0 y T1); Ronda T2: NLST**

% de cánceres por ronda						
Detección	Ronda basal		Rondas de incidencia			
	T0*		T1**		T2***	
Total de cánceres	TC	316	TC	191	TC	230
	Rx	191	Rx	140	Rx	143
Cánceres tempranos	TC	199 (63%)	TC	128 (67%)	TC	160 (69,57%)
	Rx	89 (46%)	Rx	57 (41%)	Rx	60 (41,96%)
	$p = 0,92^a$		$p = 0,45^a$		$p < 0,00001$	
Cánceres avanzados	TC	117 (37%)	TC	63 (33%)	TC	70 (30,43%)
	Rx	102 (53%)	Rx	83 (59%)	Rx	83 (58,04%)
	$p = 0,92^a$		$p < 0,00001$		$p < 0,00001$	

Fuente: elaboración propia; \* ronda basal o de prevalencia; \*\* primera ronda de incidencia; \*\*\* segunda ronda de incidencia, sólo datos NLST; <sup>a</sup> en análisis de sensibilidad, eliminando datos del LSS, las diferencias son significativas ( $p < 0,00001$ ).

## Validez

### Tasa de detección (global, ronda de prevalencia, rondas de incidencia)

Calculada según la fórmula: **(cánceres confirmados a través de cribado/ población cribada)\*100**.

La tasa de detección global agrupada del cribado con TCBD, ponderada por tamaño muestral, fue del 2,30%  $\pm 0,45$  (28 382 pacientes). En el caso del grupo control (RxT) ésta fue del 1,03%  $\pm 0,02$  (28 390 pacientes). En la ronda de prevalencia la tasa global de detección en el grupo de intervención fue del 1,07%  $\pm 0,20$  y en el caso del brazo control de los estudios (RxT), la tasa de detección fue del 0,51%  $\pm 0,02$ . La tasa agrupada de detección disminuye en ambos grupos en la siguiente ronda (primera ronda de incidencia) (0,66  $\pm 0,02$  brazo TCBD y 0,29  $\pm 0,09$  brazo RxT). Las tasas por estudios se detallan en la tabla 10.

## Sensibilidad

Fórmula: 
$$\frac{\text{Resultado Verdadero Positivo (VP)}}{\text{Resultado Verdadero Positivo (VP) + Resultado Falso Negativo (FN)}}$$

### *Sensibilidad agrupada global*

La sensibilidad agrupada del cribado con TCBD fue del 94% (IC95% [92%-95%]). En el brazo control (cribado con RxT) la sensibilidad agrupada fue menor que en el brazo de intervención (66,14% (IC95% [61,74-70,53])).

### *Sensibilidad por rondas de cribado*

Únicamente existen datos para su cálculo en el estudio NLST, en el que la sensibilidad en la ronda basal fue del 93,75%, en la ronda 1 fue del 94,4% y en la ronda 2 fue del 92,95%. En el caso del brazo control (cribado con RxT), la sensibilidad por rondas fue menor (73,5% en la ronda basal, del 59,6% en la ronda 1 y del 63,9% en la ronda 2)(55, 56).

## **Especificidad**

Fórmula: 
$$\frac{\text{Resultado Verdadero Negativo (VN)}}{\text{Resultado Verdadero Negativo (VN)} + \text{Resultado Falso Positivo (FP)}}$$

### *Especificidad agrupada global*

La especificidad agrupada del TCBD fue del 76,74% (IC95% [76,44%-77,04%]). En el brazo control (cribado con RxT) la especificidad agrupada fue mayor que en el brazo de intervención (93,43% (IC95% [93,25%-93,60%])).

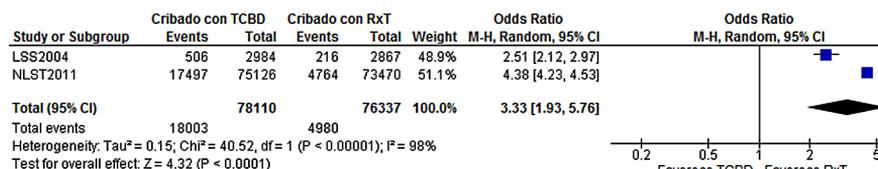
### *Especificidad por rondas de cribado*

Únicamente hay datos para su cálculo en el estudio NLST, en el que la especificidad en la ronda de prevalencia (T0) fue del 73,34%, en la primera ronda de incidencia (T1) fue del 72,55% y en la segunda ronda de incidencia (T2) fue del 83,87%. En el brazo de cribado con RxT estas cifras fueron mayores, (91,3% en ronda basal, 94,1% en ronda 1 y 95,3% en ronda 2) (51, 52).

## **Proporción de falsos positivos (falsos positivos/cribados realizados)**

Cuando se analiza la proporción global (ronda basal y siguientes) agrupada de falsos positivos. El TCBD presenta tres veces más falsos positivos que la RxT (OR: 3,33, IC95% [1,93-5,76])(figura 4).

**Figura 4: Diagrama forest plot: proporción de falsos positivos (global). TCBD anual frente a RxT**



Aunque las definiciones de falsos positivos son las mismas en los dos estudios, ya que el NLST se basa en el protocolo del LSS, existe una heterogeneidad muy elevada ( $p < 0,00001$   $I^2 = 98\%$ ), probablemente debido a diferencias en el seguimiento (dos rondas de incidencia en el NLST frente a una en el LSS) y a que en la ronda de prevalencia del LSS se dieron más falsos positivos en el grupo RxT que en el TCBD, a diferencia del NLST.

En el análisis agrupado por rondas esta diferencia estadística entre el TCBD y el RxT desaparece en la ronda basal (OR: 1,34 IC95% [0,17-10,19]) ( $p = 0,78$ ), aunque con una heterogeneidad del 100% ya que en el LSS se dieron más falsos positivos en el grupo RxT que en el TCBD, a diferencia del NLST. En la primera ronda de incidencia vuelve a ser el cribado con TCBD el que presenta más falsos positivos frente al RxT (OR: 5,03 [3,34-7,55]  $p < 0,00001$ ).

La proporción de falsos positivos del TCBD sólo descendió de forma significativa en la última ronda de incidencia del NLST (15,94%,  $p < 0,00001$ ) respecto a las rondas previas (T0 y T1).

Los datos individuales de los estudios se detallan en la tabla 11.

### Valor predictivo POSITIVO (VPP)

Fórmula: 
$$\frac{\text{Verdaderos positivos (VP)}}{\text{VP} + \text{falsos positivos}}$$

#### VPP agrupado

El valor predictivo positivo agrupado fue del 3,7% (IC95% [3,4%-3,9%]). En el brazo de cribado con RxT (control) fue del 5,59% (IC95% [54,56%-57,23%]) ( $p = 0,14$ ).

En la ronda basal del NLST el VPP en el brazo cribado con TCBD fue del 3,75%, que disminuyó en la segunda ronda al 2,43%, incrementándose hasta el 5,20% en la última ronda, mientras que en el brazo cribado con RxT la tendencia fue diferente, aumentando en la ronda T1 (del 4,4% basal a un 6,7%) para disminuir al 5,7% en la última ronda (T2) (51, 52). En el LSS el

VPP de la ronda basal fue mayor que en la ronda de incidencia (9,2% en ronda basal vs 2,22 en siguiente ronda)(53, 54).

### Valor predictivo NEGATIVO (VPN)

Fórmula: 
$$\frac{\text{Verdaderos negativos (VN)}}{\text{VN} + \text{falsos negativos}}$$

#### VPN agrupado

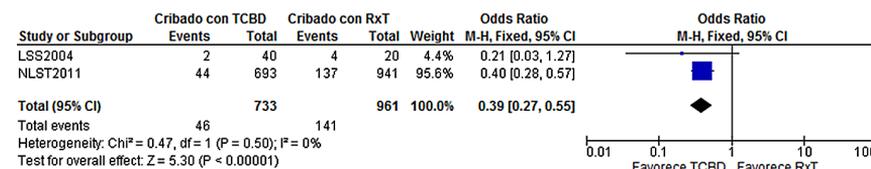
El valor predictivo negativo agrupado fue del 99,92% (IC95% [99,89%-99,94%]). En el brazo control este valor-agrupado- fue similar (99,80% (IC95% [99,76%-99,83])).

En el NLST, el VPN del TCBD en la ronda basal fue del 99,60% y del 99,85% y 99,60% en las rondas 1 y 2 respectivamente, cifras similares se obtuvieron en el brazo control con RxT (99,79% en ronda basal, y 99,80% en rondas T1 y T2).

### Cáncer de intervalo

En el grupo de TCBD del estudio NLST se diagnosticaron en total 44 cánceres de intervalo (6,35% del total de cánceres cribados) en pacientes con prueba de cribado negativa, mientras que en el grupo control (cribado con RxT) los cánceres de intervalo fueron 137 (14,55%). En el LSS se diagnosticaron 2 cánceres de intervalo en el grupo TC (5% de los cánceres detectados) y 4 cánceres de intervalo en el grupo RX (20%). El estimador relativo para los dos estudios muestra que el número de cánceres de intervalo es significativamente menor en el grupo cribado con TCBD que en el cribado con RxT (OR: 0,39 IC95% [0,27-0,55] p <0,00001) (figura 5).

**Figura 5. Diagrama forest plot: Cánceres de intervalo (de cánceres detectados). TCBD anual frente a RxT**



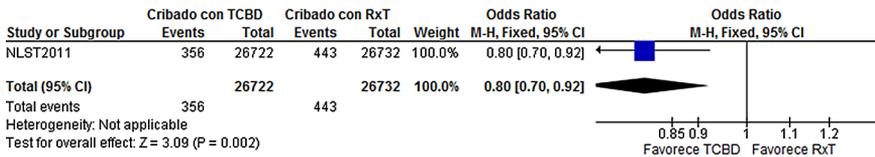
## Mortalidad

Sólo en el NLST se presentan datos de mortalidad global y específica por cáncer de pulmón, ya que el LSS tenía como objetivo la viabilidad de un ECA para evaluar un programa de cribado con TCBD, por lo que no se analizan datos de mortalidad ni supervivencia, sólo aquellos relacionados con la fiabilidad de la prueba.

### Mortalidad específica por cáncer de pulmón

En el estudio NLST, al comparar el cribado con TC con el cribado con radiografía de tórax, se observa una reducción del riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón del 20% en aquellos pacientes sometidos a TCBD (OR: 0,80 IC95% [0,70-0,92]) (figura 6).

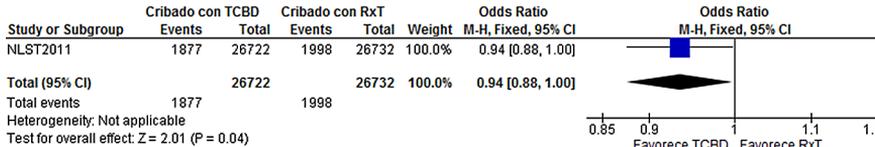
**Figura 6. Diagrama forest plot: Mortalidad específica por cáncer de pulmón. TCBD anual frente a RxT**



### Mortalidad global

En el estudio NLST, al comparar el cribado con TC con el cribado con radiografía de tórax, se observa una reducción del riesgo de mortalidad global del 6% en aquellos pacientes con la intervención (OR: 0,94 IC95% [0,88-1,00]) (figura 7).

**Figura 7. Diagrama forest plot: Mortalidad global. TCBD anual frente a RxT**



En la tabla 11 se resumen los principales resultados de los estudios que comparan la TCBD con la radiografía de tórax.

**Tabla 11. Resumen de los principales resultados de los estudios de cribado que comparan la TCBD frente a la Radiografía de tórax (AMERICANOS)**

Estudio Período Población cribada	Tasa de detección TC	Cánceres según estadio*				Sens. Intervención (grupo control)	Esp. Intervención (grupo control)	FP intervención (grupo control)	VPP Intervención (grupo control)	VPN Intervención (grupo control)	Mortalidad Intervención (grupo control)
		Cribado TC		Cribado Rx							
NLST 2002-2004 26 722 TC 26 732 Rx	Basal	132	203	46	66	Basal	73,34%	26,3%	3,75%	99,60%	Específica 356/ 26722 (247/100 000 p-a) (448 (3089/100000 p-a)Rx) OR: 0,80 IC95%(0,70-0,92]
	Inc	26	52	24	24	Inc	83,87%	27,4%	2,43%	99,85%	
	Basal	10	19	3	16	Global:	76,49%	15,94%	5,20%	99,60%	
	Inc	12	12	10	8	(93,48% Rx)				99,80% Rx)	
LSS 2000-2001 1 660 TC 1 658 Rx	Basal	16	2	6	2	Basal	-	9,7%	9,2%	Basal	Global 1877/26722 (1989/26732 Rx) OR: 0,94 IC95% [0,88-1,00]
	Inc	3	0	0	1	Inc	-	25,2%	2,22%	Inc	
	Basal	6	5	0	4	Global:	83%	16,95%	6,9%	Global:	
	Inc	3	1	0	1	(- Rx)		(7,53% Rx)	4,40% -7,25% basal-inc Rx)	99,92% (- Rx)	
Agrupación	2,30% ±0,45	-	-	-	-	94%	76,74%	3,7%	99,92%	-	-

Fuente: elaboración propia; ESTADIOS TEMPRANOS DE CÁNCER: IA, IB, IIA, IIB; ESTADIOS AVANZADOS DE CÁNCER: IIIA, IIIB, IV; \* Verdaderos positivos y falsos negativos, excluidos cáncer de intervalo y estadio desconocido; Esp.: especificidad; Inc.: rondas de incidencia; Sens.: sensibilidad; TC: Tomografía computarizada; FP: falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

## Cribado con TC frente a no cribado/cuidados habituales (entrevista clínica)

### CRIBADO ANUAL (RONDA BASAL Y ANUALES)

Se incluyeron en el análisis 5 estudios (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, y MILD), cuyo comparador son los cuidados habituales. Se especifica en cada variable si existen datos del grupo control o por el contrario el análisis se realiza sólo sobre el grupo de intervención.

### Adherencia a la prueba de cribado (brazo de intervención-TC)

El número de rondas de cribado en los estudios fue de 5 (1 basal y 4 anuales) excepto en el ITALUNG (4 rondas, 1 basal y 3 anuales).

La adherencia global media al programa, ponderada por tamaño muestral (5 estudios, 8 148 pacientes) en los ensayos que comparaban el cribado TC frente a cuidados habituales (DLCST, DANTE, ITALUNG, LUSI y MILD - brazo TC anual) fue del 92,71%  $\pm$ 2,53. En la tabla 12 se detalla la adherencia por rondas (proporción respecto a ronda previa), por ECAs y agrupada.

**Tabla 12. Tasas de adherencia por rondas. DLCST, DANTE, ITALUNG, LUSI, brazo anual MILD**

Rondas	Ronda basal*		Rondas de incidencia**							
	TCBD	Control	TCBD				Control			
			T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
<b>DLCST respecto ronda basal</b>	99,75%	100%	96,53%	98,38%	100%	93,39%	95,17%	96,10%	97,92%	99,02%
						<b>90,43%</b>				<b>88,69%</b>
<b>DANTE</b>	97,23%	96,26%	--	--	--	--	--	--	--	--
<b>ITALUNG respecto ronda basal</b>	87,16%	--	96,44%	96,45%	96,55%	--	--	--	--	--
					<b>89,82%</b>					
<b>LUSI respecto ronda basal</b>	99,5%	99,5%	93,29%	97,72%	98,75%	***	91,34%	100%	100%	***
					<b>90,03%</b>				<b>93,86%</b>	
<b>MILD</b>	1152 participantes realizaron al menos un cribado, siendo 5 la mediana de TCs (TCBD)									
<b>Agrupada media <math>\pm</math>DE</b>	96,3 $\pm$ 5,1	98,9 $\pm$ 1,5	95,3 $\pm$ 1,5	97,6 $\pm$ 0,7	98,6 $\pm$ 1,4	NA	93,3 $\pm$ 1,9	98,1 $\pm$ 1,9	98,9 $\pm$ 1,1	NA

Fuente: elaboración propia; \* Participación basal, ronda de prevalencia T0; \*\* Datos respecto a ronda previa, salvo número en cursiva y negrita (respecto a ronda basal); \*\*\* En marcha; -- sin datos presentados; NA: no aplica

## Estadios de cáncer

En el análisis de la proporción de cáncer tanto en estadio temprano (resecable) como en estadio avanzado (no resecable) se ha utilizado como denominador el número total de cánceres detectados (global o por ronda de cribado en su caso).

En la tabla 13 se detallan los cánceres detectados en los estudios de forma global, por estadio, y por ronda de cribado.

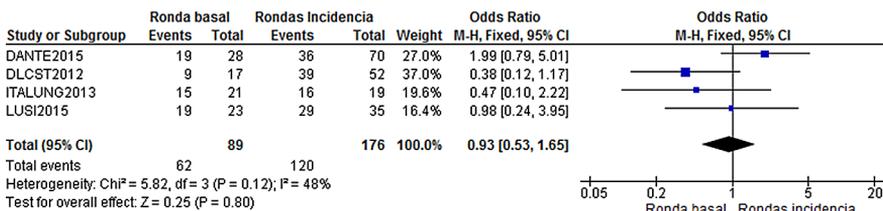
### Proporción de estadios tempranos detectados

Fórmula: 
$$\frac{\text{n.º de cánceres de estadios I y II (resecables)}}{\text{n.º total de cánceres detectados}}$$

En la ronda basal (de prevalencia) el TCBD detecta la misma proporción de cánceres en estadio temprano que en el grupo donde no se ha realizado cribado (28/45[62%] vs 6/9[67%]  $p = 0,96$ ), aunque con un número mucho mayor de cánceres detectados. En las rondas de incidencia, la detección de cánceres en estadio temprano en el cribado con TCBD representa el 61% del total de cánceres detectados en dichas rondas, frente al 28% en el brazo sin cribado ( $p = 0,0001$ ).

Si se desglosan los datos, 4 estudios (DANTE, DLCST, ITALUNG y LUSI) recogen datos diferenciados según la ronda de cribado, basal o de incidencia subsiguientes (tabla 14). Analizando los datos agrupados del brazo TCBD de 4 estudios (DANTE, DLCST, LUSI e ITALUNG), aunque se detectan más estadios tempranos en las rondas de incidencia que en las rondas basales, no existe una diferencia estadísticamente significativa (OR: 0,93 IC95% [0,53-1,65]). La heterogeneidad entre los estudios es leve ( $I^2 = 48\%$ ,  $p = 0,12$ ) (figura 8).

**Figura 8: Diagrama forest plot: Estadios tempranos de cáncer según ronda de cribado (ronda de prevalencia – basal – frente a rondas de incidencia)**



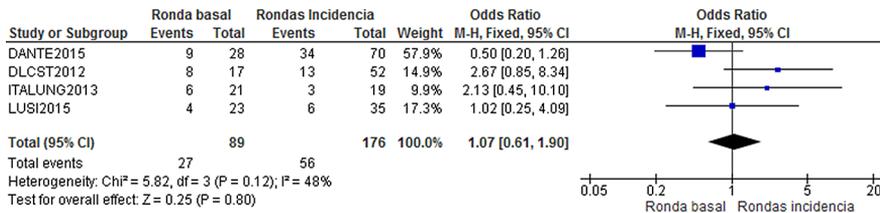
## Proporción de estadios avanzados detectados

Fórmula: 
$$\frac{\text{n.º de cánceres de estadios >II (mayoría no resecables)}}{\text{n.º total de cánceres detectados}}$$

En la ronda basal se detecta una proporción similar de cánceres en estadio avanzado en el grupo TCBD que en el grupo donde no se ha realizado cribado (17/45 [38%] vs 3/9 [33%]  $p=0,96$ ), aunque con un número mayor de cánceres detectados. En las rondas de incidencia, la detección de cánceres en estadio avanzado en el cribado con TCBD representa el 39% del total de cánceres detectados en dichas rondas, frente al 72% en el brazo sin cribado ( $p=0,0001$ ).

No existen diferencias significativas entre la detección de cáncer en estadio avanzado entre la ronda basal y las rondas de incidencia (OR: 1,07 IC95% [0,61-1,90];  $p=0,80$ ). Tampoco existe heterogeneidad entre los estudios (figura 9).

**Figura 9: Diagrama forest plot: Estadios avanzados de cáncer según ronda de cribado (ronda de prevalencia – basal – frente a rondas de incidencia)**



**Tabla 13. Proporción de cáncer cribado TCBD frente a no cribado. Cánceres totales, tempranos y avanzados. DLCST y DANTE (rondas T0 y rondas de incidencia agrupadas)**

% de cánceres por ronda				
Detección		T0*		T1-T4**
Total de cánceres	TC	45	TC	122
	No cribado	9	No cribado	81
Cánceres tempranos	TC	28 (62%)	TC	75 (61%)
	No cribado	6 (67%)	No cribado	23 (28%)
	$p = 0,96$		$p = 0,0001$	
Cánceres avanzados	TC	17 (38%)	TC	47(39%)
	No cribado	3 (33%)	No cribado	58 (72%)
	$p = 0,96$		$p = 0,0001$	

Fuente: elaboración propia; \* ronda basal o de prevalencia; \*\* agrupación de rondas de incidencia

Validez

### **Tasa de Detección (global, ronda de prevalencia, rondas de incidencia)**

Calculada según la fórmula: **(cánceres confirmados a través de cribado/ población cribada)\*100.**

La tasa global de detección del cribado anual con TC de baja dosis en 5 estudios (DLCST, DANTE, LUSI, ITALUNG y brazo anual del MILD) fue del 3,53%  $\pm$ 1,25 (8 148 pacientes). En el grupo control (no cribado, dos estudios - DANTE, DLCST - n =3316) la tasa de detección fue del 0,54  $\pm$ 0,38.

En la ronda de prevalencia la tasa de detección, ponderada por tamaño muestral en los 5 estudios fue del 0,92%  $\pm$ 0,37 y en el grupo control (2 estudios) fue del 0,26  $\pm$ 0,28. Esta tasa de detección disminuyó en las rondas de incidencia del grupo cribado, siendo del 0,85  $\pm$ 0,68, mientras que en el grupo control aumentó al 0,62  $\pm$ 0,41. Las tasas por estudios se detallan en la tabla 14.

### **Sensibilidad**

Fórmula: 
$$\frac{\text{Resultado Verdadero Positivo (VP)}}{\text{Resultado Verdadero Positivo (VP)} + \text{Resultado Falso Negativo (FN)}}$$

La sensibilidad agrupada global, en el brazo de cribado con TCBD (2 estudios, n = 3316) fue del 65,89% (IC95% [58,82%-72,95%]). No existen datos por ronda de cribado.

### **Especificidad**

Fórmula: 
$$\frac{\text{Resultado Verdadero Negativo (VN)}}{\text{Resultado Verdadero Negativo (VN)} + \text{Resultado Falso Positivo (FP)}}$$

La especificidad agrupada global, en el brazo de cribado con TCBD (2 estudios, n = 3 316) fue del 96,12% (IC95% [95,81%-96,42%]). No existen datos por ronda de cribado.

### **Proporción de falsos positivos (falsos positivos/cribados realizados)**

La proporción de falsos positivos en la ronda basal de 4 estudios (6 958 pacientes) (DLSCST, DANTE, LUSI, ITALUNG) fue del 16,77%  $\pm$ 6,90 (mediana 21,10 (17,40)). Esta proporción bajó en la mayoría de los estudios en las siguientes rondas de cribado, situándose de manera global en las rondas de incidencia en un 5,46%  $\pm$ 4,35 (3 estudios, 5 345 pacientes).

### Valor predictivo POSITIVO (VPP)

Fórmula: 
$$\frac{\text{Verdaderos positivos (VP)}}{\text{VP} + \text{falsos positivos}}$$

#### VPP agrupado (*sólo brazo intervención, cribado con TC de baja dosis*)

El valor predictivo positivo agrupado global fue del 15,83% (IC95% [13,16%-18,49%]).

Por rondas, el VPP en la ronda basal para el TC anual (4 estudios, 6 958 pacientes, DANTE, LUSI, DLCST, ITALUNG), ponderado por tamaño muestral, fue del 7,79%  $\pm$ 3,60 (mediana 4,87(9,80)). El VPP en las rondas de incidencia aumentó de forma general en los estudios, siendo el valor agrupado del 20,46%  $\pm$ 8,13 (mediana 26,5 (16,96); 3 estudios, 5 345 pacientes).

### Valor predictivo NEGATIVO (VPN)

Fórmula: 
$$\frac{\text{Verdaderos negativos (VN)}}{\text{VN} + \text{falsos negativos}}$$

#### VPN agrupado (*sólo brazo intervención, cribado con TC de baja dosis*)

El valor predictivo negativo agrupado global fue del 99,74% (IC95% [99,65%-99,82%]).

En la tabla 14 se resumen los parámetros de validez del cribado de TCBD de los estudios que aportan datos.

### Cáncer de intervalo

La media ponderada por tamaño de muestra, de cánceres de intervalo detectados en las rondas de cribado anual con TCBD (brazo de intervención) de 5 estudios (n = 7 953 pacientes) (DLCST, DANTE, ITALUNG, LUSI y MILD - brazo TC anual) fue de 8,48  $\pm$ 12,98 cánceres de intervalo. Esto representa un 10,97%  $\pm$ 11,90 del total de los cánceres detectados.

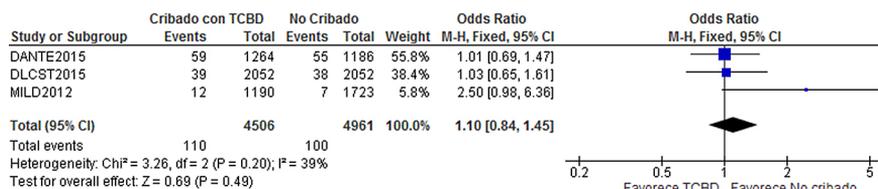
### Mortalidad

Sólo 3 estudios presentan datos de mortalidad global y específica por cáncer de pulmón en ambos grupos del ensayo (DANTE, DLCST, MILD).

## Mortalidad específica por cáncer de pulmón

Como se muestra en la figura 10, los únicos estudios con datos sobre mortalidad específica, que comparen el cribado con TC con cuidados habituales son el DANTE, el DLCST y el brazo anual del MILD, no observándose diferencias significativas entre cribar y no cribar (OR: 1,10 IC95% [0,84 -1,45]).

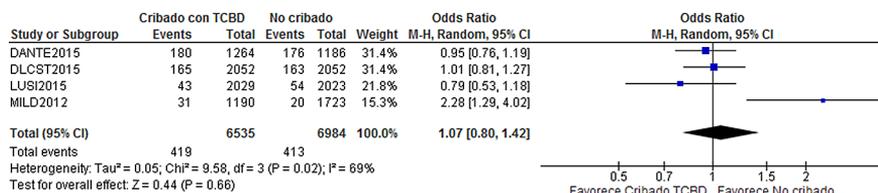
**Figura 10: Diagrama forest plot: Mortalidad específica por cáncer de pulmón. TCBD anual frente a no cribado**



## Mortalidad global

Cuatro estudios publican resultados sobre la mortalidad global (DANTE, DLCST, LUSI, MILD), que es similar entre los grupos de intervención y control (OR: 1,07 IC95% [0,8-1,42]). En la figura 11 se presenta el diagrama *forest plot* sobre mortalidad global en los estudios que comparan el cribado con TC anual frente a los cuidados habituales.

**Figura 11: Diagrama forest plot: Mortalidad global. TCBD anual frente a no cribado**



**Tabla 14. Resumen de los principales resultados de los estudios de cribado que comparan la TCBD frente a no cribado (EUROPEOS): cribado anual**

Estudio Período Población cribada	Tasa de detección TC	Cánceres según estadio				Esp. Intervención	FP Intervención	VPP Intervención	VPN Intervención	Mortalidad Intervención (grupo control)				
		Cribado TC		No Cribado										
		Basal	Inc	Basal	Inc									
DANTE 2007-2006 1 264 TC 1 186	Basal	1,09%	1,04%	Basal	Inc	Basal	Inc	Basal	Inc	Específica 59/1264 (543/100 000 p-a) (55 (544/100000 p-a) control)  Global 180/1264 (176/186 control)				
	Global	1,05%	-	IA*	2	4	IB	2	8		Basal	Inc		
				IB	6	10	IIA	0	4 <sup>p</sup>		7,03%	14,01%	Global	99,07%
				IIA	2	5 <sup>p</sup>	IIIB	1	1		Global	11,94%		
				IIIB	3	6	IIIA	1	5					
				IIIB	2	6	IIIB	0	6					
				IV	4	22	IV	2	31					
DLCST 2004-2006 2 052 TC 2 052	Basal	0,59%	0,64%	Basal	Inc	Basal	Inc	Basal	Inc	Específica 39/2052 (200/100 000 p-a) (38 (190/100000 p-a) control)  Global 165/2052 (163/2052 control)				
	Global	0,68%	-	IA	8	26	IB	0	2		Basal	Inc		
				IB	1	9	IIA	0	2		7,9%	1,79%	Global	99,77%
				IIA	0	0	IIIB	0	2		Global	3,05%		
				IIIB	0	0	IIIB	0	2					
				IIIA	6	4	IIIA	0	1					
				IIIB	2	1	IIIB	0	2					
				IV	0	6**	IV	0	7					
				SCLC limit	0	1	SCLC limit	0	1					
				SCLC limit	0	2	SCLC limit	0	6					
ITALUNG 2004-2006 1 613 TC 1 596	Basal	1,30%	0,35%	Basal	Inc	Basal	Inc	Basal	Inc	Específica -  Global -				
	Global	0,65%	-	IA	9	12	IB	2	2					
				IB	2	2	IIA	0	1					
				IIA	0	1	IIIB	2	1					
				IIIB	2	1	IIIA	1	1					
				IIIB	1	2	IIIB	1	2					
				IV	4	0	IV	4	0					
				SCLC limit	2	0	SCLC limit	2	0					
				SCLC limit	0	0	SCLC limit	0	0					

Estudio Período Población cribada	Tasa de detección TC	Cánceres según estadio		Sens. Intervención	Esp. Intervención	FP Intervención	VPP Intervención	VPN Intervención	Mortalidad Intervención (grupo control)																																																								
		Cribado TC	No Cribado																																																														
LUSI 2007-2001 2 029 TC 2 023	<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>1,1%</td><td>0,43%</td></tr> <tr><td>Global: 0,58%</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	1,1%	0,43%	Global: 0,58%		<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>IA</td><td>10</td><td>22</td></tr> <tr><td>IB</td><td>7</td><td>3</td></tr> <tr><td>IIA</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>IIB</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>IIIA</td><td>3</td><td>3</td></tr> <tr><td>IIIB</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>IV</td><td>1</td><td>2</td></tr> </table>	Basal	Inc	IA	10	22	IB	7	3	IIA	1	2	IIB	1	2	IIIA	3	3	IIIB	0	1	IV	1	2	-	<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>4,06%</td><td>8,92%</td></tr> <tr><td>3,51%</td><td></td></tr> <tr><td>5,20%</td><td></td></tr> <tr><td>5,24%</td><td></td></tr> <tr><td>Global: -</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	4,06%	8,92%	3,51%		5,20%		5,24%		Global: -		-	<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>21,1%</td><td></td></tr> <tr><td>Global: 8,75%</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	21,1%		Global: 8,75%		<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>4,07%</td><td>8,92%</td></tr> <tr><td>Global: -</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	4,07%	8,92%	Global: -		-	<table border="1"> <tr><td>Global</td></tr> <tr><td>43/2029</td></tr> <tr><td>(54/2024 control)</td></tr> </table>	Global	43/2029	(54/2024 control)
	Basal	Inc																																																															
1,1%	0,43%																																																																
Global: 0,58%																																																																	
Basal	Inc																																																																
IA	10	22																																																															
IB	7	3																																																															
IIA	1	2																																																															
IIB	1	2																																																															
IIIA	3	3																																																															
IIIB	0	1																																																															
IV	1	2																																																															
Basal	Inc																																																																
4,06%	8,92%																																																																
3,51%																																																																	
5,20%																																																																	
5,24%																																																																	
Global: -																																																																	
Basal	Inc																																																																
21,1%																																																																	
Global: 8,75%																																																																	
Basal	Inc																																																																
4,07%	8,92%																																																																
Global: -																																																																	
Global																																																																	
43/2029																																																																	
(54/2024 control)																																																																	
MILD (brazo anual) 2005-2011 1 190 TC 1 723	<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>1,06%</td><td>2,43%</td></tr> </table>	Basal	Inc	1,06%	2,43%	<table border="1"> <tr><td>Global</td></tr> <tr><td>IA</td><td>17</td></tr> <tr><td>IB</td><td>1</td></tr> <tr><td>IIA</td><td>1</td></tr> <tr><td>IIB</td><td>1</td></tr> <tr><td>IIIA</td><td>4</td></tr> <tr><td>IIIB</td><td>0</td></tr> <tr><td>IV</td><td>5</td></tr> </table>	Global	IA	17	IB	1	IIA	1	IIB	1	IIIA	4	IIIB	0	IV	5	-	<table border="1"> <tr><td>Basal</td></tr> <tr><td>14,4%</td></tr> </table>	Basal	14,4%	<table border="1"> <tr><td>Basal</td></tr> <tr><td>6,21%</td></tr> </table>	Basal	6,21%	-	<table border="1"> <tr><td>Global</td></tr> <tr><td>31/1190</td></tr> <tr><td>(20/1793 control)</td></tr> </table>	Global	31/1190	(20/1793 control)	<table border="1"> <tr><td>Global</td></tr> <tr><td>12/1190</td></tr> <tr><td>(216/100 000 p-a)</td></tr> <tr><td>(7 108,8/100000 p-a control)</td></tr> </table>	Global	12/1190	(216/100 000 p-a)	(7 108,8/100000 p-a control)																											
	Basal	Inc																																																															
1,06%	2,43%																																																																
Global																																																																	
IA	17																																																																
IB	1																																																																
IIA	1																																																																
IIB	1																																																																
IIIA	4																																																																
IIIB	0																																																																
IV	5																																																																
Basal																																																																	
14,4%																																																																	
Basal																																																																	
6,21%																																																																	
Global																																																																	
31/1190																																																																	
(20/1793 control)																																																																	
Global																																																																	
12/1190																																																																	
(216/100 000 p-a)																																																																	
(7 108,8/100000 p-a control)																																																																	
Agrupación	3,53% ±1,25		75%	96,12%	-		15,83%	99,74%																																																									

Fuente: elaboración propia. ESTADIOS TEMPRANOS DE CÁNCER: IA, IB, IIA, IIB; ESTADIOS AVANZADOS DE CÁNCER: IIIA, IIIB, IV; \* incluye falsos negativos; \*\* incluye un cáncer de intervalo; <sup>a</sup> estadíos IIA-IIIB; <sup>b</sup> estadíos IIA-IIIB; <sup>c</sup> estadíos IIA-IIIB, incluido también en datos de incidencia; Esp.: especificidad; Inc.: rondas de incidencia; Sens.: sensibilidad; TC: Tomografía computarizada; FP: falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

## CRIBADO NO ANUAL (RONDA BASAL Y BIENALES O CON INCREMENTO DE TIEMPO ENTRE CRIBADOS)

Dos estudios tienen al menos un brazo de intervención en el que la realización del cribado no fue anual, sino bienal, como el MILD, o con posterior incremento del período entre cribados, como el NELSON. El comparador fue no realizar cribado. Se especifica en cada variable si existen datos del grupo control o por el contrario el análisis se realiza sólo sobre el grupo de intervención. El número de rondas de cribado en los estudios fue de 3 en el brazo bienal del MILD (1 basal y 1 cada dos años) y de 4 en el NELSON (1 basal, 1 al año, otra a los 3 años y la última a los 5 años y medio de la basal).

### Adherencia a la prueba de cribado (brazo de intervención-TC)

La adherencia global media ponderada por tamaño muestral en 2 estudios (n = 9 101 pacientes) (NELSON y MILD - brazo TC bienal) fue del 88,92%  $\pm$ 2,39.

La siguiente tabla detalla los datos de participación y adherencia de los estudios (tabla 15) respecto a rondas previas y basal.

**Tabla 15. Tasas de adherenciaa por rondas. NELSON y MILD**

Rondas	Ronda basal*	Rondas de incidencia**	
Adherencia brazos	TCBD	TCBD	
		T1	T2
<b>NELSON***</b> respecto ronda basal	95,92%	96,56%	94,89%
			<b>87,89%</b>
<b>MILD</b>	<i>1149 participantes recibieron al menos un TC, siendo 3 TCs la mediana.</i>		
Fuente: elaboración propia; <sup>a</sup> Sin datos de grupo control; * Participación basal, ronda de prevalencia T0; ** Datos respecto a ronda previa, salvo número en cursiva y negrita (respecto a ronda basal); *** excluidos pacientes de Bélgica.			

### Estadios de cáncer

En el análisis de la proporción de cáncer tanto en estadio temprano (reseable) como en estadio avanzado (no reseable) se ha utilizado como denominador el número total de cánceres detectados (global o por ronda de cribado en su caso).

En la tabla 16 se detalla la comparación entre el TCBD anual y el TCBD bienal (MILD).

### Proporción de estadios tempranos detectados

Fórmula: 
$$\frac{\text{n.º de cánceres de estadios I y II (resecables)}}{\text{n.º total de cánceres detectados}}$$

Se presentan por separado los datos del estudio NELSON y los del MILD, ya que en este ensayo los datos son globales. En la ronda basal, un 74,24% de los cánceres detectados por el TCBD en el NELSON estaban en estadio temprano. En la primera ronda de incidencia fueron el 82,14% y en la tercera ronda fueron el 77,03% ( $p = 0,43$ ). No existen datos para el grupo control.

En el caso del MILD, el TC anual y el TC bienal detectarían un número similar de cánceres tempranos (69% vs 75% respectivamente,  $p = 0,65$ ).

### Proporción de estadios avanzados detectados

Fórmula: 
$$\frac{\text{n.º de cánceres de estadios >II (mayoría no resecables)}}{\text{n.º total de cánceres detectados}}$$

Fórmula: En el estudio NELSON, en la ronda basal un 25,76% de los cánceres detectados por el TCBD fueron avanzados. En la primera ronda de incidencia fueron el 17,86% y en la tercera ronda fueron el 22,97%, sin diferencias estadísticamente significativas entre rondas ( $p = 0,43$ ). No existen datos para el grupo control.

En el caso del MILD, el TC anual y el TC bienal detectarían un número similar de cánceres avanzados (31% vs 25% respectivamente,  $p = 0,65$ ).

**Tabla 16. Proporción global de cáncer cribado TCBD. Cánceres totales, tempranos y avanzados. TCBD bienal frente a anual (MILD)**

% de cánceres (datos de todas las rondas)					
Total de cánceres		Cánceres tempranos		Cánceres avanzados	
TC anual	29	TC anual	20 (69%)	TC anual	9 (31%)
TC bienal	20	TC bienal	15 (75%)	TC bienal	5 (25%)
		$p = 0,65$		$p = 0,65$	
Fuente: elaboración propia					

Validez

### **Tasa de Detección (global, ronda de prevalencia, rondas de incidencia )**

Calculada según la fórmula: **(cánceres confirmados a través de cribado/ población cribada)\*100.**

La tasa de detección global agrupada del cribado con TCBD, ponderada por tamaño muestral, fue del  $2,59 \pm 0,36$  (8743 pacientes). En la ronda basal la tasa de detección media ponderada por tamaño muestral fue del  $0,86 \pm 0,14$ . Las tasas por estudios se detallan en la tabla 17.

### **Sensibilidad**

Fórmula: 
$$\frac{\text{Resultado Verdadero Positivo (VP)}}{\text{Resultado Verdadero Positivo (VP)} + \text{Resultado Falso Negativo (FN)}}$$

En el NELSON la sensibilidad global fue del 84,6% (IC95% [79,6%-89,2%]). Los datos sobre sensibilidad en el brazo bienal del estudio MILD son incompletos por lo que no se ha podido realizar la sensibilidad agrupada, esto ocurre con el resto de parámetros de validez.

### **Especificidad**

Fórmula: 
$$\frac{\text{Resultado Verdadero Negativo (VN)}}{\text{Resultado Verdadero Negativo (VN)} + \text{Resultado Falso Positivo (FP)}}$$

En el NELSON la especificidad agrupada fue del 98,6% (IC95% [98,5–98,8]).

### **Proporción de falsos positivos (falsos positivos/cribados realizados)**

En el estudio NELSON, y teniendo en cuenta todos aquellos resultados que precisaron al menos otra prueba para confirmar negatividad - incluyendo por tanto resultados indeterminados -, la proporción de falsos positivos global fue del 11,48% (19,8% en la ronda basal, 7,1% y 7% en las rondas de incidencia).

### **Valor predictivo POSITIVO (VPP)**

Fórmula: 
$$\frac{\text{Verdaderos positivos (VP)}}{\text{VP} + \text{falsos positivos}}$$

### **VPP agrupado (sólo brazo intervención)**

En el NELSON los autores presentan un VPP del 40,4% (IC95% [35,9–44,7]) al no tener en cuenta los resultados indeterminados como falsos positivos. Si se añaden estos resultados el VPP es de 7,40%. Por rondas y con datos sobre pruebas indeterminadas, el VPP en la ronda basal sería del 4,45% mientras que en las rondas de incidencia el VPP subiría al 9,64% y 13,39%.

## Valor predictivo NEGATIVO (VPN)

Fórmula: 
$$\frac{\text{Verdaderos negativos (VN)}}{\text{VN} + \text{falsos negativos}}$$

## VPN agrupado (sólo brazo intervención)

En el NELSON, el VPN global fue del 99,8% (IC95% [99,8–99,9]).

## Cáncer de intervalo

La media ponderada por tamaño de muestra, de cánceres de intervalo detectados en las rondas de cribado bienales de 2 estudios (n = 9 101 pacientes) (MILD - brazo TC bienal y NELSON) fue de 30,73 ±10,47 cánceres de intervalo, que representa un 15,83% ±1,69 de los cánceres del grupo cribado con TCBD. Este número es significativamente mayor que en los estudios con cribado anual, con un elevado peso del estudio NELSON (Diferencia de medias (DM:22,25 IC95% [21,90-22,60] p <0,00001).

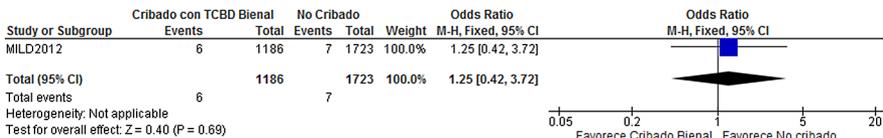
El brazo bienal del MILD tiene un tamaño muestral 7 veces menor al NELSON, lo que le otorga muy poco peso en la medida del estimador del efecto. Al comparar los brazos anual y bienal del ECA MILD, aunque el número de cánceres de intervalo es mayor en el brazo bienal, esta diferencia no es significativa (OR: 1,45 IC95% [0,37-5,67]).

## Mortalidad

### Mortalidad específica por cáncer de pulmón

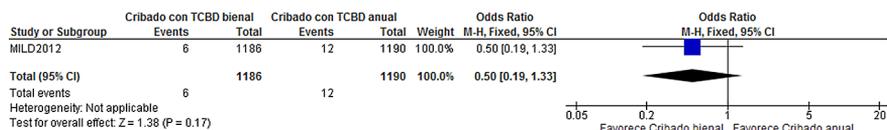
El único estudio con datos sobre mortalidad específica, que compare el cribado con TC bienal con cuidados habituales es el MILD, no observándose diferencias significativas entre cribar y no cribar (OR: 1,25 IC95% [0,42 –3,72 ]) (figura 12).

**Figura 12: Diagrama forest plot: Mortalidad específica por cáncer de pulmón. TCBD bienal frente a no cribado**



Tampoco existen diferencias entre el cribado anual y el cribado bienal (OR: 0,50 IC95% [0,19 – 1,33]) como se aprecia en la figura 13.

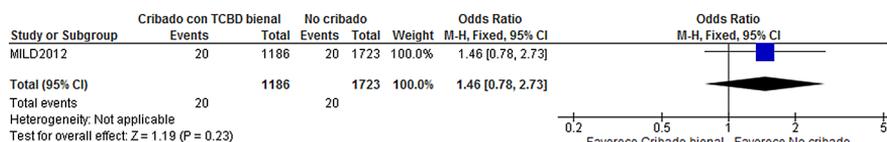
**Figura 13: Diagrama forest plot: Mortalidad específica por cáncer de pulmón. TCBD bienal vs TCBD anual. Subgrupos del MILD**



## Mortalidad global

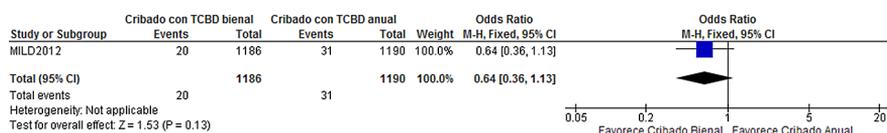
Un estudio publica resultados sobre la mortalidad global (MILD), que es similar entre los grupos de intervención-cribado bienal- y control (OR: 1,46 IC95% [0,78 – 2,73 ]) (figura 14).

**Figura 14: Diagrama forest plot: Mortalidad global. TCBD bienal frente a no cribado**



A su vez, tampoco existen diferencias entre el cribado anual y el cribado bienal (OR: 0,64 IC95% [0,36 -1,13]) (figura 15).

**Figura 15: Diagrama forest plot: Mortalidad global. TCBD bienal vs TCBD anual. Subgrupos del MILD**



El único dato de mortalidad presentado en el estudio NELSON es la mortalidad del grupo control comparada con una cohorte de pacientes elegibles para el cribado que no respondieron al reclutamiento. Éstos tuvieron una tasa de mortalidad global mayor que el brazo control ( $p < 0,001$ ), también debido a todos los tipos de cáncer ( $p = 0,002$ ), enfermedad cardiovascular ( $p < 0,001$ ), enfermedades respiratorias ( $p = 0,018$ ), y otras enfermedades no respiratorias o cardiovasculares ( $p < 0,001$ ). A pesar de una tasa mayor de mortalidad por cáncer en los pacientes no respondedores, la proporción fue mayor entre los participantes (62,4% vs 54,9%) (57).

**Tabla 17. Resumen de los principales resultados de los estudios de cribado que comparan la TCBD frente a no cribado (EUROPEOS): cribado no anual**

Estudio Período Población cribada	Tasa de detección TC	Cánceres según estado Cribado TC	Sens. Intervención	Esp. Intervención	FP Intervención	VPP Intervención	VPN Intervención	Mortalidad Intervención (grupo control)																																																																																
NELSON 2003-2015 7 915 TC 7 907	<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>0,92%</td><td>0,80%</td></tr> <tr><td>Global: 2,74%</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	0,92%	0,80%	Global: 2,74%		<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>IA</td><td>41</td><td>41</td><td>48</td></tr> <tr><td>IB</td><td>3</td><td>1</td><td>6</td></tr> <tr><td>IIA</td><td>5</td><td>4</td><td>3</td></tr> <tr><td>IIB</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>IIIA</td><td>10</td><td>6</td><td>13</td></tr> <tr><td>IIIB</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>IV</td><td>4</td><td>2</td><td>3</td></tr> </table>	Basal	Inc	IA	41	41	48	IB	3	1	6	IIA	5	4	3	IIB	0	0	0	IIIA	10	6	13	IIIB	3	2	1	IV	4	2	3	<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>92,5%</td><td>87,8%</td></tr> <tr><td></td><td>84,6%</td></tr> <tr><td>Global: 84,6%</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	92,5%	87,8%		84,6%	Global: 84,6%		<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>96,3%</td><td>98,7%</td></tr> <tr><td></td><td>98,6%</td></tr> <tr><td>Global: 96,6%</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	96,3%	98,7%		98,6%	Global: 96,6%		<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>19,8%</td><td>7,10%</td></tr> <tr><td></td><td>7,01%</td></tr> <tr><td>Global: 11,48%</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	19,8%	7,10%		7,01%	Global: 11,48%		<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>4,45%</td><td>9,64%<sup>1</sup></td></tr> <tr><td></td><td>3,39%</td></tr> <tr><td>Global: 40,4%</td><td></td></tr> <tr><td></td><td>7,40%</td></tr> </table>	Basal	Inc	4,45%	9,64% <sup>1</sup>		3,39%	Global: 40,4%			7,40%	<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>99,9%</td><td>99%</td></tr> <tr><td>Global: 99,8%</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	99,9%	99%	Global: 99,8%		<table border="1"> <tr><td>Específica</td><td>-</td></tr> <tr><td>Global</td><td>-</td></tr> </table>	Específica	-	Global	-
Basal	Inc																																																																																							
0,92%	0,80%																																																																																							
Global: 2,74%																																																																																								
Basal	Inc																																																																																							
IA	41	41	48																																																																																					
IB	3	1	6																																																																																					
IIA	5	4	3																																																																																					
IIB	0	0	0																																																																																					
IIIA	10	6	13																																																																																					
IIIB	3	2	1																																																																																					
IV	4	2	3																																																																																					
Basal	Inc																																																																																							
92,5%	87,8%																																																																																							
	84,6%																																																																																							
Global: 84,6%																																																																																								
Basal	Inc																																																																																							
96,3%	98,7%																																																																																							
	98,6%																																																																																							
Global: 96,6%																																																																																								
Basal	Inc																																																																																							
19,8%	7,10%																																																																																							
	7,01%																																																																																							
Global: 11,48%																																																																																								
Basal	Inc																																																																																							
4,45%	9,64% <sup>1</sup>																																																																																							
	3,39%																																																																																							
Global: 40,4%																																																																																								
	7,40%																																																																																							
Basal	Inc																																																																																							
99,9%	99%																																																																																							
Global: 99,8%																																																																																								
Específica	-																																																																																							
Global	-																																																																																							
MILD (Brazo biental) 2005-2011 1 186 TC 1 723	<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>0,50%</td><td>2,44%</td></tr> <tr><td>Global: 1,68%</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	0,50%	2,44%	Global: 1,68%		<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>IA</td><td>6</td><td>11</td></tr> <tr><td>IB</td><td>0</td><td>3</td></tr> <tr><td>IIA</td><td>1<sup>a</sup></td><td>0</td></tr> <tr><td>IIB</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>IIIA</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>IIIB</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>IV</td><td>1</td><td>3</td></tr> </table>	Basal	Inc	IA	6	11	IB	0	3	IIA	1 <sup>a</sup>	0	IIB	1	1	IIIA	2	1	IIIB	1	1	IV	1	3	-	-	<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>13,22%</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	13,22%		<table border="1"> <tr><td>Basal</td><td>Inc</td></tr> <tr><td>3,79%</td><td></td></tr> </table>	Basal	Inc	3,79%		-	<table border="1"> <tr><td>Específica**</td><td>6 / 1186</td></tr> <tr><td>(108,8/100 000 p-a)</td><td></td></tr> <tr><td>(7 / 108,5/1 000 000 p-a) control)</td><td></td></tr> <tr><td>OR vs no cribar: 1,25 [0,42-3,72]</td><td></td></tr> <tr><td>OR vs TC anual: 0,50 [0,19-1,33]</td><td></td></tr> <tr><td>Global**</td><td>20 / 1186</td></tr> <tr><td>(20 / 1723 control)</td><td></td></tr> <tr><td>OR vs no cribar: 1,48 [0,78-2,73]</td><td></td></tr> <tr><td>OR vs TC anual: 0,64 [0,36-1,13]</td><td></td></tr> </table>	Específica**	6 / 1186	(108,8/100 000 p-a)		(7 / 108,5/1 000 000 p-a) control)		OR vs no cribar: 1,25 [0,42-3,72]		OR vs TC anual: 0,50 [0,19-1,33]		Global**	20 / 1186	(20 / 1723 control)		OR vs no cribar: 1,48 [0,78-2,73]		OR vs TC anual: 0,64 [0,36-1,13]																										
Basal	Inc																																																																																							
0,50%	2,44%																																																																																							
Global: 1,68%																																																																																								
Basal	Inc																																																																																							
IA	6	11																																																																																						
IB	0	3																																																																																						
IIA	1 <sup>a</sup>	0																																																																																						
IIB	1	1																																																																																						
IIIA	2	1																																																																																						
IIIB	1	1																																																																																						
IV	1	3																																																																																						
Basal	Inc																																																																																							
13,22%																																																																																								
Basal	Inc																																																																																							
3,79%																																																																																								
Específica**	6 / 1186																																																																																							
(108,8/100 000 p-a)																																																																																								
(7 / 108,5/1 000 000 p-a) control)																																																																																								
OR vs no cribar: 1,25 [0,42-3,72]																																																																																								
OR vs TC anual: 0,50 [0,19-1,33]																																																																																								
Global**	20 / 1186																																																																																							
(20 / 1723 control)																																																																																								
OR vs no cribar: 1,48 [0,78-2,73]																																																																																								
OR vs TC anual: 0,64 [0,36-1,13]																																																																																								
Agrupación	Global: 2,59 ±0,36 Basal: 0,86 ±0,14		-	-	-	-	-	-																																																																																

Fuente: elaboración propia. ESTADIOS TEMPRANOS DE CÁNCER: IA, IIA, IIB; ESTADIOS AVANZADOS DE CÁNCER: IIIA, IIIB, IV; a estadíos IIA-IIB. \* Datos presentados por los propios autores; 7,40% si se añaden resultados intermedios con trabajo de evaluación diagnóstica \*\* En el ensayo MILD se registraron al final del ensayo 20 muertes en el brazo control, 31 en los pacientes cribados anualmente y 20 en los cribados cada 2 años. La tasa de mortalidad registradas fueron de 310,1 /100 000 para el grupo control, 557,9/100 000 para el TC anual y 362,5/100 000 para el TC biental, y la tasa de mortalidad específica por cáncer fue de 108,5/100 000 en el grupo control, 216/100 000 en el TC anual y 108,8/100 000 en el TC cada 2 años.

## 4.4 Seguridad del cribado de cáncer de pulmón con TCBD

Cribado con TC frente a cribado con radiografía de Tórax

Número de pruebas realizadas para confirmación diagnóstica

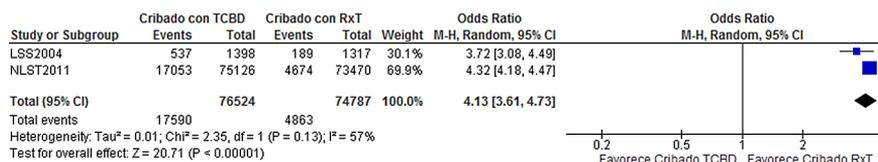
Cuando es posible se analizan los datos de las pruebas que reciben los falsos positivos por separado.

En el NLST se realizaron en total (tras 3 rondas de cribado) 17 702 pruebas de evaluación diagnóstica en el grupo de intervención, de las que 17 053 (96,3%) fueron en pacientes sin cáncer (falsos positivos o sospechas). La mayoría de estas 17 053 pruebas (97,33%) fueron pruebas no invasivas, mientras que el 0,96% fueron toracotomías, el 1,33% broncoscopias y el 0,38% biopsias con aguja.

En el LSS se realizaron (tras 1 ronda de cribado) 537 procedimientos de evaluación diagnóstica en el grupo TC. La mayor parte (94,1%) fueron pruebas no invasivas, entre las que se encontraban comparaciones con imágenes previas, RxT, TC o tests funcionales pulmonares. Un 3,3% fueron biopsias/resecciones y un 2,6% broncoscopias.

Los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de intervención (cribado con TC de baja dosis) tuvieron 4 veces más posibilidades de recibir alguna prueba de evaluación diagnóstica que los del grupo de RxT (OR: 4,13 IC95% [3,61-4,73]) (figura 16).

**Figura 16: Diagrama forest plot: pruebas realizadas para confirmación diagnóstica en falsos positivos\*. TCBD anual frente a RxT**



\* Sólo en el NLST. En el LSS no existen datos por separado de los procedimientos en falsos y verdaderos positivos aunque se estimó un efecto muy pequeño o inexistente en el global (17 VP).

Este dato se corresponde con el mayor riesgo de presentar falsos positivos en el grupo TC (OR:3,33 IC95% [1,93-5,76]). La heterogeneidad es moderada aunque no significativa (I<sup>2</sup> =57%, p =0,13).

Proporción de complicaciones en la confirmación diagnóstica

En el NLST el 0,4% de los procedimientos realizados sobre pacientes falsos positivos (61/17 053 procedimientos) desencadenaron al menos una complicación, de las que un 0,1% (12) fueron graves, 0,3% (44) intermedias, y menos del 0,1% (5), leves. En el grupo RX la distribución de las complicaciones (0,34% 16/4 674 procedimientos) fue de 4 (0,08%) graves, 9 (0,2%) moderadas y 3 (0,06%) leves.

En el LSS se presentan datos de 6 pacientes (5 con cáncer —VP— y 1 FP) con complicaciones posiblemente relacionadas con procedimientos invasivos. En el grupo TC, el paciente sin cáncer (1/32 procedimientos invasivos) sufrió una traqueobronquitis (complicación moderada). De los pacientes con cáncer, 3/32 procedimientos invasivos sufrieron una infección de herida quirúrgica (complicación moderada), un neumotórax y una neumonía con fallo respiratorio agudo (complicaciones graves). En el grupo RxT 2 pacientes con cáncer de pulmón (VP), (2/18 procedimientos invasivos) desarrollaron trombosis venosa profunda (complicación moderada) (58).

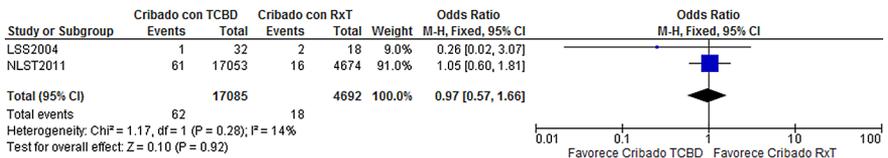
En la comparación de las complicaciones en el brazo TCBD frente al brazo RxT el estimador relativo no es significativo (OR: 0,97 IC95% [0,57-1,66]). La heterogeneidad fue baja ( $I^2 = 14\%$   $p = 0,28$ ) (figura 17).

Proporción **agrupada (brazo intervención)**:

En el brazo intervención de los 2 estudios que comparan TC de baja dosis frente a RX la aparición de complicaciones tras una evaluación diagnóstica a causa de un falso positivo fue del 0,38%  $\pm 0,08$ . En el brazo control (RxT) fue del 0,32%  $\pm 0,05$ .

En el NLST se incluyó sólo el primer procedimiento realizado en el caso de que un paciente tuviese más de uno del mismo tipo, las complicaciones previas a las pruebas invasivas no se incluyeron en el análisis.

**Figura 17. Diagrama forest plot: Complicaciones debidas a procedimientos diagnósticos en falsos positivos. TCBD anual frente a RxT**



## Mortalidad (por complicaciones diagnósticas) y de falsos positivos

El protocolo del ensayo NLST definió la mortalidad por evaluación diagnóstica como aquella ocurrida en los 60 días posteriores al mayor procedimiento invasivo o tras diagnóstico de positividad en aquellos pacientes sin procedimiento invasivo.

En el NLST la mortalidad registrada tras pruebas de evaluación diagnóstica a pacientes con falsos positivos fue del 0,06% (11 pacientes/17 053 procedimientos). De los 11 fallecimientos, 4 ocurrieron tras broncoscopia, 2 tras toracoscopia, mediastinoscopia o toracotomía, y 5 tras procedimiento no invasivo (contabilizadas todas aquellas muertes dentro de los 60 días posteriores al resultado positivo en el TCBD). En el grupo RxT esta proporción fue también del 0,06% (3 pacientes/ 4674 procedimientos, los 3 tras no invasivos —contabilizadas todas aquellas muertes dentro de los 60 días posteriores al resultado positivo en el TCBD—) (OR: 1 IC95% [0,28-3,60] p =0,99).

## Sobrediagnóstico

Los autores del NLST calcularon que la probabilidad de sobrediagnóstico (aquellos cánceres de pulmón que no afectarían a la esperanza de vida del paciente aún permaneciendo sin tratar) era del 18,5% (IC95% 5,4%-30,6%) (59). Esta cifra era menor (11%) según una modelización con los mismos datos de incidencia y mortalidad del NLST, (con denominador cánceres detectados mediante cribado) presentada por Duffy et al (60).

Cribado con TC frente a no cribado/ cuidados habituales (entrevista clínica)

## CRIBADO ANUAL (RONDA BASAL Y ANUALES)

### Pruebas realizadas para confirmación diagnóstica

La media ponderada de porcentaje de realización de pruebas diagnósticas, sobre el total de cribados, en 5 estudios (LUSI, DANTE, DLCST, ITALUNG y brazo anual MILD; 7 941 pacientes) fue del 16,52%  $\pm$ 6,9 en las ronda de prevalencia (basal) y del 6,10%  $\pm$ 5,05% en las rondas de incidencia.

El ensayo alemán (LUSI) presenta datos de las pruebas realizadas en la ronda de prevalencia. En esta ronda se realizaron 540 pruebas de evaluación diagnóstica, de las que el 95,9% (518) fueron en pacientes sin cáncer (falsos positivos).

En la ronda de prevalencia del ensayo DANTE se detectaron alteraciones en 169 (13,37%) pacientes del grupo cribado. El porcentaje total de pacientes que precisaron investigación diagnóstica al final del seguimiento fue del 28% (355) (61).

En el ensayo DLCST, 179 pacientes obtuvieron un resultado positivo en la ronda de prevalencia (8,7%). Las pruebas de evaluación diagnóstica se realizaron en el 26,5% de los pacientes con resultado positivo, de las que el 63,8% fueron en pacientes sin enfermedad. Tras las 5 rondas de cribado, se había realizado una evaluación diagnóstica por parte de Neumología a 198 pacientes (9,64% del total del brazo cribado).

En la ronda basal del ensayo ITALUNG, el test de cribado fue positivo en el 30,3% de los pacientes (426/1 406) de los que el 85,9% (366) precisó pruebas de evaluación diagnósticas adicionales. En las sucesivas rondas, el porcentaje de resultados positivos se redujo casi a la mitad (media 15,8%) y se mantuvo constante: 17,3%, 16,1% y 13,7% respectivamente, realizándose pruebas adicionales en el 97% (600/618).

En la fase piloto del estudio MILD, el 19,2% de los pacientes en el grupo cribado mostraron nódulos en la ronda de prevalencia, realizando pruebas de evaluación en el 5,4% de ellos. En esta misma ronda el 15% de los TC anuales y el 14% de los bienales llevaron a una evaluación diagnóstica adicional.

**Tabla 18. Pruebas invasivas\* realizadas para confirmación diagnóstica**

Estudios	Pruebas
LUSI	<p><b>BIOPSIAS</b>            33 en ronda basal (10 benignas)            15, 12, 13 y 8 en rondas de incidencia (4, 3, 5, 1 benignas) (T1, T2, T3 y T4 respectivamente)</p> <p>5 toracotomías            3 VATs            1 broncoscopia</p> <p>} tras 9 biopsias benignas**</p>
DANTE	<p>144/1264 (11,39%) en brazo cribado vs 64/1186 (5,39%) en brazo de no cribado  <math>p &lt; 0,0001</math></p> <p>4,2% en brazo cribado vs 1% en brazo de no cribado (ronda basal)  <math>p &lt; 0,5</math></p> <p>Toracotomías: 7,12% en brazo cribado vs 2,62% en brazo de no cribado</p> <p><b>INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS EN FALSOS POSITIVOS</b>            17/99 (17,7%) en brazo cribado vs 5/34 (14,7%) en brazo de no cribado  <math>p NS</math></p>

**Tabla 18. Pruebas invasivas\* realizadas para confirmación diagnóstica (continuación)**

Estudios	Pruebas
DLCST	40 procedimientos diagnósticos invasivos en 25 pacientes 3 broncoscopias con biopsia 2 EBUS 2 VATS 1 mediastinoscopia 1 EUS 1 biopsia percutánea } en 8 pacientes con lesiones benignas
ITALUNG	38 procedimientos quirúrgicos en 34 pacientes (18 en ronda basal) <b>INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS EN FALSOS POSITIVOS</b> 1 procedimiento en ronda basal 3 procedimientos en rondas de incidencia
MILD	45 procedimientos quirúrgicos (cribado anual + cribado bienal) (todas las rondas) <b>INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS EN FALSOS POSITIVOS</b> 2 procedimientos quirúrgicos en brazo cribado anual 2 procedimientos quirúrgicos en brazo cribado bienal

Fuente: elaboración propia; \* broncoscopia, ecografía transbronquial (EBUS), ecografía endoscópica (EUS), biopsia, toracotomía video-asistida (VAT), mediastinoscopia o toracotomía; \*\* sólo datos de ronda basal; p NS: resultado no estadísticamente significativo; T1, T2, T3, T4: rondas de incidencia de la primera a la cuarta.

### Proporción de complicaciones en la confirmación diagnóstica

Tres de los estudios que comparan el cribado con los cuidados habituales no presentan datos acerca de las complicaciones en los estudios (LUSI, DLCST y MILD).

En el ensayo DANTE se presentaron datos de complicaciones tras procedimientos quirúrgicos, independientemente del resultado falso o verdadero positivo. La proporción de tales complicaciones fue mayor en los pacientes cribados que la registrada en los no cribados (28,6% vs 19,4%), al igual que las complicaciones más graves (11,6% vs 6%). Entre las más frecuentes destacan las complicaciones cardíacas, las lesiones neuronales, el neumotórax o las hemorragias, entre otras (62).

En el ensayo ITALUNG se indica que el 29% de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica como prueba diagnóstica adicional (11/38) sufrió un neumotórax, y dos de ellos necesitaron drenaje torácico. No se aportan datos del brazo sin cribado.

## Mortalidad (por complicaciones diagnósticas) y de falsos positivos

Al final del ensayo DANTE la mortalidad pos-operatoria fue similar en ambos grupos: 3,3% en el brazo cribado debidas a dos lobectomías y una neumonectomía y 3,2% en el brazo control debida a una neumonectomía. No se produjo ningún fallecimiento asociado a los procedimientos quirúrgicos innecesarios —en procesos benignos— (61).

## Sobrediagnóstico

En los estudios no se presentan datos concretos de sobrediagnóstico (aquellos cánceres de pulmón que no afectarían a la esperanza de vida del paciente aún permaneciendo sin tratar). Sí existen datos sobre la incidencia de cáncer de pulmón, que puede indicar sobrediagnóstico cuando es mayor de la esperada (60).

Al final del ensayo LUSI, se detectaron mediante cribado 58 cánceres de pulmón y 32 en el grupo control. La tasa de incidencia de cánceres de pulmón en el grupo cribado fue casi el doble que la del grupo control: 674 casos por cada 100 000 personas-año en el grupo cribado frente a 363 casos por cada 100 000 personas-año en los controles.

En la ronda de prevalencia del ensayo DANTE la tasa de detección del grupo cribado fue 1,5 veces superior a la del grupo no cribado (2,19% vs 0,67%), lo que supuso que en el grupo cribado se diagnosticaron 32 tumores de pulmón más que en el brazo control, lo que representa un exceso del 30,76%. Al ser la tasa de mortalidad similar en ambos grupos este exceso indicaría sobrediagnóstico.

En la ronda de prevalencia del ensayo DLCST, la tasa de detección fue del 0,83% y ésta fue disminuyendo en las sucesivas rondas de incidencia al 0,54%, 0,64%, 0,59% y 0,78%, respectivamente, siendo la tasa media anual de detección del 0,67% ( $p = 0,535$ ). Además, el análisis estadístico mostró mayor número de tumores de pulmón diagnosticados en el brazo cribado (69 vs 24;  $p < 0,001$ ). El número de tumores de estadio temprano (I-IIB) diagnosticados en el brazo cribado fue 6 veces mayor que la del control y la proporción relativa de tumores avanzados fue considerablemente menor. Sin embargo, no se observó una diferencia significativa en el número absoluto de tumores avanzados en ambos grupos. La ausencia de un cambio absoluto en el estadio de los tumores y el exceso de tumores tempranos (37%) sugiere un cierto grado de sobrediagnóstico.

En el ensayo MILD se observaron diferencias significativas con respecto a la incidencia de cáncer de los pacientes cribados comparado con los no cribados ( $p = 0,0025$ ). Además, la incidencia del cribado anual fue mayor que la del cribado bienal, pero sin cambios en los estadios más avanzados del cribado bienal, lo que sugiere sobrediagnóstico.

CRIBADO NO ANUAL (RONDA BASAL Y BIENALES O CON INCREMENTO DE TIEMPO ENTRE CRIBADOS)

Número de pruebas realizadas para confirmación diagnóstica

En la **ronda basal** del ensayo NELSON el test fue positivo en el 2,6% de los pacientes (196/7557) (Incluye 77 pacientes que obtuvieron un resultado indeterminado) precisando pruebas de evaluación adicionales el 90,3% (177/196). Se diagnosticaron 70 tumores, utilizando principalmente un procedimiento invasivo (85,7%). De los pacientes enviados a trabajo diagnóstico, el 60,5% (107/177) presentaban enfermedad benigna, siendo la proporción de procedimientos invasivos que reveló enfermedad benigna del 27,2% (63). En la **segunda ronda**, el 1,8% (128/7 289) fueron positivos (38 indeterminados), enviándose a confirmación el 92% (118/128). La enfermedad se confirmó en el 45,8% (54/118) principalmente mediante procedimientos invasivos (88,9%) y el 52,5% (62/118) presentaba enfermedad benigna. En la **tercera ronda**, el 2,4% (165/6 922) fue positivo (76 indeterminados), se enviaron a confirmación el (95% 157/165). La enfermedad se confirmó en el 45,5% (75/157) y el 49,7% (78/157) no presentaba enfermedad.

Para las tres rondas se indica que el 3,6% (273/7 582) de los pacientes cribados obtuvieron un resultado FP, de los que el 24,5% (67/273) se sometió a un procedimiento diagnóstico invasivo innecesario: 91% cirugías (3 mediastinoscopias, 1 esternotomía, 9 VATs y 48 toracotomías) y 10% biopsias transtorácicas.

En cuanto al brazo bienal del estudio MILD, en la ronda basal, el 14% de los pacientes precisaron pruebas de evaluación diagnósticas adicionales. Dos pacientes se sometieron a un procedimiento quirúrgico, siendo los nódulos benignos.

Proporción de complicaciones en la confirmación diagnóstica y Mortalidad (por complicaciones diagnósticas) y de falsos positivos

Tanto el ensayo MILD como el NELSON no aportan suficientes datos sobre estas dos variables.

## Sobrediagnóstico

En el ensayo MILD se observaron diferencias significativas con respecto a la incidencia de cáncer de los pacientes cribados comparado con los no cribados ( $p = 0,0025$ ). Además, la incidencia del cribado anual fue mayor que la del cribado bienal, pero sin cambios en los estadios más avanzados del cribado bienal, lo que sugiere sobrediagnóstico también entre los dos intervalos de cribado además de respecto al brazo control. No se disponen datos sobre el grupo control en el estudio NELSON.

A continuación se encuentran las tablas GRADE de evaluación de la calidad de las variables críticas e importantes según la clasificación otorgada por el equipo, mortalidad específica por cáncer de pulmón y global, diagnóstico de cánceres en estadio temprano.

**Tabla 19. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis anual frente a un cribado con radiografía de tórax anual**

Evaluación de la calidad				Resultados clínicos/desempeño				Importancia de la variable		
N.º estudios (n.º pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	Tasa de eventos (%)		Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Observaciones
							TC baja dosis	Rx Tórax		
<b>Mortalidad específica cáncer de pulmón (seguimiento: mediana 6 años)</b>										
1 ECA 53 454 pacientes	Riesgo sesgo no importante <sup>1</sup>	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	356/26 722 (1,3%)	443/26 732 (1,7%)	<b>OR 0,80</b> (0,70 a 0,92)	Crítica Se redujo un 20% la mortalidad por cáncer de pulmón en el grupo TC frente al grupo Rx de tórax
<b>Mortalidad Global (seguimiento: mediana 6 años)</b>										
1 ECA 53 454 pacientes	Riesgo sesgo no importante <sup>1</sup>	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	18 77/26 722 (7,0%)	1 998/26 732 (7,5%)	<b>OR 0,94</b> (0,88 a 1,00)	Importante Se redujo un 6% la mortalidad global en el grupo TC frente al grupo Rx de tórax
<b>Cáncer de intervalo (seguimiento: mediana 6 años)</b>										
2 ECA 56 772 pacientes	Riesgo sesgo importante <sup>2</sup>	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	48/733 (6,3%)	141/961 (14,7%)	<b>OR 0,39</b> (0,27 a 0,55)	Importante Existieron un 61% menos de cánceres de intervalo en el grupo TC que en el RxT
<b>Proporción de estadios tempranos ronda basal (seguimiento: media 1 año) 3</b>										
2 ECA 56 772 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia importante <sup>4</sup>	Directo	Imprecisión muy importante <sup>5</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	199/316 (63,0%)	81/191 (46,6%)	<b>OR 0,88</b> (0,08 a 9,50)	Crítica En la ronda basal la proporción detectada de cáncer temprano es similar en TC y RxT
<b>Proporción de estadios tempranos ronda I (agrupada) (seguimiento: media 2 años) 3</b>										
2 ECA 56 772 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia importante <sup>4</sup>	Directo	Imprecisión muy importante <sup>5</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	128/191 (67,0%)	57/140 (40,7%)	<b>OR 0,54</b> (0,11 a 2,66)	Crítica En la primera ronda de incidencia la proporción detectada de cáncer temprano es similar en TC y RxT

**Tabla 19. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis anual frente a cribado con radiografía de tórax anual (continuación)**

Evaluación de la calidad		Resultados clínicos/desempeño										Importancia de la variable
		N.º estudios (n.º pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	Tasa de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	
TC baja dosis	Rx Tórax											
<b>Proporción de estadios tempranos ronda II (seguimiento: media 3 años) 3</b>												
1 ECA 53 454 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	160/230 (69,6%)	60/143 (42,0%)	<b>OR 0,32</b> (0,20 a 0,49)	La proporción de estadios tempranos detectados en la ronda II con el cribado con TC fue mayor que en Rx tempranos en el grupo TCBD (de 276 cánceres más por 1 000 (de 276 más a 360 más)	<b>Crítica</b> En la segunda ronda de incidencia se detectaron más cánceres tempranos en el grupo TCBD	
<b>Proporción de estadios avanzados ronda basal (seguimiento: media 1 año)</b>												
2 ECA 56 772 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia importante	Directo	Imprecisión muy importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	117/316 (37,0%)	102/191 (53,4%)	<b>OR 1,14</b> (0,11 a 12,27)	No hubo diferencia en la proporción de estadios avanzados en la ronda basal entre el cribado con TC y la Rx (de 400 más a 422 menos)	<b>Crítica</b> Se detectaron los mismos cánceres en estado avanzado con TCBD y RXT en la ronda basal	
<b>Proporción de estadios avanzados ronda I (agrupada) (seguimiento: media 2 años)</b>												
2 ECA 56 772 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia importante	Directo	Imprecisión muy importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	63/191 (33,0%)	83/140 (59,3%)	<b>OR 0,54</b> (0,11 a 2,66)	No hubo diferencia en la proporción de estadios avanzados detectados en la primera ronda de incidencia entre el cribado con TC y la Rx (de 202 más a 455 menos)	<b>Crítica</b> Se detectaron los mismos cánceres en estado avanzado con TCBD y RXT en la primera ronda de incidencia	
<b>Proporción de estadios avanzados ronda II (seguimiento: media 3 años)</b>												
1 ECA 53 454 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	70/230 (30,4%)	83/143 (58,0%)	<b>OR 0,32</b> (0,20 a 0,49)	La proporción de estadios avanzados detectados en la ronda II en el cribado con TC fue menor que en Rx (274 cánceres menos por 1 000 (de 176 menos a 364 menos)	<b>Crítica</b> Se detectan menos cánceres en estado avanzado con TCBD que con RXT (segunda ronda de incidencia)	
<b>Falsos positivos ronda basal (seguimiento: media 1 año)</b>												
2 ECA 56 772 pacientes	Riesgo sesgo importante	Incoherencia muy importante	Directo	Imprecisión muy importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	7 075/27 895 (25,4%)	2 538/27 561 (9,2%)	<b>OR 1,34</b> (0,17 a 10,19)	No hubo diferencia en la proporción de FP detectados en la ronda basal entre el cribado con TC y Rx (28 cánceres más por 1 000 (de 75 menos a 419 más)	<b>Crítica</b> En la ronda basal se detectaron los mismos falsos positivos con TCBD y con RXT. Inconsistencia muy importante entre resultados de los dos estudios.	

**Tabla 19. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis anual frente a un cribado con radiografía de tórax anual (continuación)**

Evaluación de la calidad		Resultados clínicos/desempeño							Importancia de la variable		
		Tasa de eventos (%)		Calidad de la evidencia	Sesgo de publicación	Precisión	Carácter directo	Coherencia		Limitaciones del estudio	
		TC baja dosis	Rx Tórax								Efecto relativo (IC 95%)
<b>Falsos positivos rondas de incidencia (seguimiento: media 4 años)</b>											
2 ECA 56 772 pacientes	Riesgo sesgo importante <sup>2</sup>	Incoherencia importante <sup>5</sup>	Directo	Imprecisión no importante <sup>6</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ BAJA	10 928/50 215 (21,8%)	2 595/48 725 (5,3%)	<b>OR 4,50</b> (3,50 a 5,78)	La proporción de falsos positivos detectados en las rondas de incidencia en el cribado con TC fue mayor que en Rx <i>149 más por 1 000 (de 111 más a 192 más)</i>	Crítica Se dieron más falsos positivos en las siguientes rondas de cribado en el grupo TCBD
<b>Falsos positivos (proporción global)</b>											
2 ECA 56 772 pacientes	Riesgo sesgo importante <sup>2</sup>	Incoherencia muy importante <sup>5</sup>	Directo	Imprecisión importante <sup>6</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	18 003/78 110 (23,0%)	4 980/76 337 (6,5%)	<b>OR 3,33</b> (1,93 a 5,76)	La proporción de falsos positivos detectados en el cribado con TC fue mayor que en Rx <i>123 más por 1 000 (de 53 más a 221 más)</i>	Crítica Globalmente se dan más falsos positivos con el TC que con la RxT. Inconsistencia muy importante entre los estudios
<b>Pruebas realizadas para confirmación diagnóstica (seguimiento: 4 años)</b>											
2 ECA 56 772 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	17 590/76 524 (25,0%)	4 863/74 787 (6,5%)	<b>OR 4,13</b> (3,61 a 4,73)	El número de pruebas realizadas para confirmación diagnóstica en el cribado con TC fue mayor que en Rx <i>158 más por 1 000 (de 136 más a 185 más)</i>	Importante Se realizan más pruebas de evaluación diagnóstica en el cribado con TCBD
<b>Complicaciones debidas a procedimientos diagnósticos (seguimiento: 4 años)</b>											
2 ECA 56 772 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante <sup>6</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	62/17 085 (0,4%)	18/4692 (0,4%)	<b>OR 0,97</b> (0,57 a 1,66)	No hubo diferencias en la proporción de complicaciones por pruebas diagnósticas <i>0 menos por 1 000 (de 2 menos a 3 más)</i>	Importante Ocurrieron complicaciones similares en TC y en RxT

<sup>1</sup> Riesgo de sesgo del voluntario sano (llamada a través de medios); <sup>2</sup> diferencia en el seguimiento, una ronda menos de cribado en el LSS; <sup>3</sup> El presentar mayor número de eventos implica una OR protectora; <sup>4</sup> en análisis de sensibilidad, el LSS influye en la significación, diferencias entre resultados de los estudios; <sup>5</sup> el intervalo de confianza es lo suficientemente amplio para que una estimación del efecto sea compatible con riesgo o con beneficio; <sup>6</sup> I<sup>2</sup> = 100% p < 0,0001; <sup>7</sup> I<sup>2</sup> = 79% p < 0,0001; <sup>8</sup> P = 98% p < 0,0001

**Tabla 20. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis anual frente a no realizar cribado (cuidados habituales)**

Evaluación de la calidad				Resultados clínicos/desempeño				Importancia de la variable			
N.º estudios (n.º pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia	Tasa de eventos (%)		Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Observaciones
							TC baja dosis	Cuidados habituales			
<b>Mortalidad específica cáncer de pulmón (seguimiento: mediana 4 años)</b>											
3 ECAs 10 653 pacientes	Riesgo sesgo no importante <sup>1</sup>	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante <sup>2</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	110/4 506 (2,4%)	100/4 961 (2,0%)	<b>OR 1,10</b> (0,84 a 1,45)	Hubo la misma mortalidad específica por cáncer de pulmón en TC y en cuidados habituales (de 3 muertes menos a 9 muertes más por 1 000)	<b>Crítica</b> No existen diferencias significativas entre cribar con TC y no realizar cribado alguno
<b>Mortalidad Global (seguimiento: mediana 5 años)</b>											
4 ECAs 14 705 pacientes	Riesgo sesgo no importante <sup>1</sup>	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante <sup>2</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	419/6 535 (6,4%)	413/6 984 (5,9%)	<b>OR 1,07</b> (0,80 a 1,42)	La mortalidad global fue la misma con TC y con cuidados habituales (de 11 muertes menos a 23 muertes más por 1 000)	<b>Importante</b> No existen diferencias significativas entre cribar con TC y no realizar cribado alguno
<b>Proporción de estadios tempranos ronda basal (seguimiento: media 1 año)</b>											
2 ECA 6 554 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión muy importante <sup>2</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ BAJA	28/45 (62,2%)	6/9 (66,7%)	<b>OR 0,96</b> (0,23 a 4,08)	No hubo diferencias en la proporción de estadios tempranos detectados en TC y en cuidados habituales (de 9 cánceres menos por 1 000 (de 224 más a 352 menos)	<b>Crítica</b> Se detectaron los mismos cánceres en estado temprano en el cribado con TC y en el grupo sin cribado en la ronda basal.
<b>Proporción de estadios tempranos ronda incidencia (agrupada) (seguimiento: media 6 años) 3</b>											
2 ECA 6 554 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	75/122 (61,5%)	23/81 (28,4%)	<b>OR 0,27</b> (0,15 a 0,50)	Se detectaron más estadios tempranos en las rondas de incidencia en el cribado con TC que con los cuidados habituales (de 310 cánceres más por 1 000 (de 158 más a 445 más)	<b>Crítica</b> El TC detecta más estadios tempranos de cáncer en las rondas de incidencia que no cribar
<b>Proporción de estadios avanzados ronda basal (seguimiento: media 1 año)</b>											
2 ECA 6 554 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión muy importante <sup>2</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ BAJA	17/45 (37,8%)	3/9 (33,3%)	<b>OR 1,04</b> (0,25 a 4,38)	No hubo diferencias en la proporción de estadios avanzados detectados en la ronda basal entre el cribado con TC y los cuidados habituales (de 222 menos a 353 más)	<b>Crítica</b> Se detectaron los mismos cánceres en el estado avanzado en el cribado con TC y en el grupo sin cribado en la ronda basal.

**Tabla 20. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis anual frente a no realizar cribado (cuidados habituales) (continuación)**

Evaluación de la calidad		Resultados clínicos/desempeño							Importancia de la variable	
		Tasa de eventos (%)			Calidad de la evidencia	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)	Observaciones		
		TC baja dosis	Cuidados habituales	Sesgo de publicación						
Proporción de estadios avanzados ronda incidencia agrupada (seguimiento: media 6 años)										
2 ECA 6 554 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	47/122 (38,5%)	58/81 (71,6%)	OR 0,27 (0,15 a 0,50)	Se detectaron menos estadios avanzados en las rondas de incidencia en el cribado con TC que con los cuidados habituales (de 158 menos a 442 menos)
Pruebas invasivas realizadas para confirmación diagnóstica (seguimiento: mediana 8 años)										
1 ECA 2 450 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ ALTA	144/1 264 (11,4%)	64/1 186 (5,4%)	OR 2,25 (1,66 a 3,06)	Sólo datos sobre pruebas invasivas para confirmación diagnóstica en el cribado con TC (de 60 pruebas más por 1 000 (de 33 más a 95 más))
Complicaciones debidas a pruebas invasivas (seguimiento: mediana 8 años)										
1 ECA 2 450 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión no importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ BAJA	22/77 (28,6%)	6/31 (19,4%)	OR 1,67 (0,60 a 4,62)	Sólo datos sobre pruebas invasivas (broncoscopia, biopsia, VATS, mediastinoscopia, toracotomía)
<p>1 posible riesgo de sesgo del voluntario sano (llamada a través de medios en estudio DANTE); 2 el intervalo de confianza es lo suficientemente amplio para que una estimación del efecto sea compatible con riesgo o con beneficio; 3 El presentar mayor número de eventos implica una OR protectora; VATS: toracotomía video-asistida.</p>										

**Tabla 21. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis bienal frente a no realizar cribado (cuidados habituales)**

Evaluación de la calidad		Resultados clínicos/desempeño										Importancia de la variable	
		Tasa de eventos (%)			Calidad de la evidencia	Sesgo de publicación	Precisión	Carácter directo	Coherencia	Limitaciones del estudio	Efecto relativo (IC 95%)		Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)
		TC baja dosis	Cuidados habituales	Cuidados habituales									
<b>Mortalidad específica cáncer de pulmón (seguimiento: mediana 6 años)</b>												Crítica	
1 ECA <sup>1</sup> 2 909 pacientes	Riesgo sesgo no importante <sup>2</sup>	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	6/1 186 (0,5%)	7/1 723 (0,4%)	OR 1,25 (0,42 a 3,72)	Hubo la misma mortalidad específica por cáncer de pulmón en TC y en cuidados habituales (de 2 muertes menos a 11 muertes más por 1 000)	No existen diferencias significativas entre cribar con TC bienalmente y no realizar cribado alguno		
<b>Mortalidad Global (seguimiento: mediana 6 años)</b>												Importante	
1 ECA <sup>1</sup> 2 909 pacientes	Riesgo sesgo no importante <sup>2</sup>	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	20/1 186 (1,7%)	20/1 723 (1,2%)	OR 1,46 (0,78 a 2,73)	La mortalidad global fue la misma con TC y con cuidados habituales (de 3 muertes menos a 19 muertes más por 1 000)	No existen diferencias significativas entre cribar con TC bienalmente y no realizar cribado alguno		

<sup>1</sup> brazos bienal y grupo sin cribado MILD; <sup>2</sup> posible riesgo de sesgo del voluntario sano (llamada a través de medios).

**Tabla 22. Resumen de la evidencia GRADE: eficacia del cribado con TC de baja dosis biennial frente a cribado con TC de baja dosis anual**

Evaluación de la calidad		Resultados clínicos/desempeño							Importancia de la variable		
		N.º estudios (n.º pacientes)	Limitaciones del estudio	Coherencia	Carácter directo	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia		Tasa de eventos (%)	Efecto absoluto o diferencia de medias (DM) (IC95%)
TC baja dosis biennial	TC baja dosis anual										
<b>Mortalidad específica cáncer de pulmón (seguimiento: mediana 6 años)</b>											
1 ECA <sup>1</sup> 2 376 pacientes	Riesgo sesgo no importante <sup>2</sup>	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	6/1 186 (0,5%)	12/1 190 (1%)	OR 0,50 (0,19 a 1,33)	Hubo la misma mortalidad específica por cáncer de pulmón en TC anual y en TC biennial (de 3 muertes más a 8 muertes menos por 1.000)	<b>Crítica</b> No existen diferencias significativas entre cribar con TC biennialmente y anualmente
<b>Mortalidad Global (seguimiento: mediana 6 años)</b>											
1 ECA <sup>1</sup> 2 376 pacientes	Riesgo sesgo no importante <sup>2</sup>	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	20/1 186 (1,7%)	31/1 190 (2,6%)	OR 0,64 (0,36 a 1,13)	La mortalidad global fue la misma con TC biennial y TC anual (de 3 muertes más a 17 muertes menos por 1.000)	<b>Importante</b> No existen diferencias significativas entre cribar con TC biennialmente y anualmente
<b>Cáncer de intervalo (seguimiento: mediana 4 años)</b>											
1 ECA <sup>1</sup> 2 376 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión muy importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ BAJA	5/25 (20,0%)	5/34 (14,7%)	OR 1,45 (0,37 a 5,67)	El número de cánceres de intervalo fue el mismo con TC biennial y TC anual (63 más por 1 000 (de 87 menos a 347 más))	<b>Importante</b> En agrupación con NELSON vs resto de ECAS existe más cáncer de intervalo en el cribado biennial
<b>Proporción estadíos tempranos (datos globales) (seguimiento: 4 años)<sup>4</sup></b>											
1 ECA <sup>1</sup> 2 376 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión muy importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ BAJA	15/20 (75,0%)	20/29 (69,0%)	OR 0,74 (0,21 a 2,67)	La proporción de estadíos tempranos detectada fue la misma con TC biennial y TC anual (de 226 más a 238 menos)	<b>Crítica</b> No hubo diferencias estadísticamente significativas en la detección de cáncer temprano (datos de todas las rondas)
<b>Proporción estadíos avanzados (datos globales) (seguimiento: 4 años)</b>											
1 ECA <sup>1</sup> 2 376 pacientes	Riesgo sesgo no importante	Incoherencia no importante	Directo	Imprecisión muy importante <sup>3</sup>	No detectado	⊕⊕⊕⊕ BAJA	5/20 (25,0%)	9/29 (31,0%)	OR 0,74 (0,21 a 2,67)	La proporción de estadíos tempranos detectada fue la misma con TC biennial y TC anual (de 224 menos a 235 más)	<b>Crítica</b> No hubo diferencias estadísticamente significativas en la detección de cáncer avanzado (datos de todas las rondas)

1 brazos de cribado biennial y cribado anual MILD; 2 posible riesgo de sesgo del voluntario sano; 3 el intervalo de confianza es lo suficientemente amplio para que una estimación del efecto sea compatible con riesgo o con beneficio; 4 El presentar mayor número de eventos implica una OR protectora; 5 El presentar mayor número de eventos implica una OR protectora.

## 4.5 Calidad de vida y satisfacción de los usuarios

### Calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio NLST se estudió el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la ansiedad de los pacientes que recibían un resultado falso positivo y/o un hallazgo incidental significativo a corto y a largo plazo (1 y 6 meses), mediante la administración de cuestionarios (SF-36 v.20 para CVRS y el Spielberger State Trait Anxiety Inventory (STAI Form Y-1)), cuestionarios no específicos para cáncer de pulmón. Con limitaciones, como la heterogeneidad del grupo de falsos positivos y el desconocimiento del momento en que podían haber recibido un diagnóstico de cáncer (no coincidía necesariamente con los cuestionarios), los autores concluyeron que no existían diferencias significativas en la CVRS ni en la ansiedad a los 1-6 meses en comparación con aquellos pacientes que presentaron un resultado negativo (64).

Los autores del DLCST utilizaron el COS-LC, un cuestionario específico validado para las consecuencias del cribado de cáncer de pulmón con 9 escalas con propiedades psicosociales. Concluyeron que el cribado con TCBD inducía más reacciones psicosociales negativas comparado con el perfil psicosocial basal tanto en el grupo TC como en el grupo control, aunque el grupo TC experimentó menos consecuencias psicosociales negativas comparadas con el grupo control, (65). Los niveles aumentados de estas consecuencias fueron persistentes a lo largo de las rondas de incidencia, aunque este aumento se diluye hacia niveles basales en la ronda 4 y 5 para algunas escalas (66).

En este mismo ECA se realizó un estudio (67) sobre el uso de ansiolíticos y medicación antidepressiva, en el que no se demostró un incremento del uso de estos fármacos ni el riesgo de resultados adversos sobre la salud mental de los participantes, aunque no se pudo realizar un análisis por separado de las dos condiciones ni conocer las características personales de los participantes ya que se valoraron sólo prescripciones médicas (67).

En el ECA NELSON, a los dos años de seguimiento la CVRS y ansiedad de los sujetos con resultados negativos o indeterminados (medida con SF-12 y el EQ-5D y el *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-6) para la ansiedad) fue en general similar al de los sujetos no cribados, diluyéndose además aquellos efectos adversos que se producían a corto plazo debido a un resultado indeterminado con lo que su obtención en la segunda ronda de cribado no tuvo impacto en la calidad de vida (68). El estrés específico por cáncer de pulmón se midió con la escala de impacto de eventos (IES). Los resultados fueron favorables en el grupo con resultados negativos en el

cribado pero el estrés fue mayor en aquellos con resultado indeterminado en comparación con las puntuaciones previas, disminuyendo en la última ronda.

Por último, se llevó a cabo un estudio (69) en este mismo ensayo para conocer la influencia de una decisión informada sobre la CVRS, no encontrándose diferencias en la calidad de vida durante el cribado entre aquellos participantes que no realizaron una decisión informada y aquellos que si la hicieron, tanto globalmente como tras recibir un resultado indeterminado.

### Percepción del riesgo

En el NLST, un cribado negativo, el resultado más común de las pruebas, no pareció disminuir la percepción del riesgo ni proveer de falsas expectativas a los fumadores, ni de forma basal ni a lo largo del período de estudio (70).

En el NELSON, en un pequeño subgrupo del brazo de intervención (351 pacientes) se encontró que, tras la aleatorización, pocos participantes sintieron que su riesgo de desarrollar cáncer de pulmón fuese mayor que el día antes del cribado. Se estimó además que aquellos pacientes con una alta percepción afectiva del riesgo (un 15%) mostraron mayor estrés que aquellos pacientes con una baja percepción, basal y a los 6 meses tras el cribado. Los autores no encontraron además asociación entre los resultados del test basal (negativo o indeterminado) y la percepción del riesgo a los 6 meses (71, 72, 73).

## 4.6 Hábito tabáquico

En una muestra del ECA NLST se observaron cambios en el hábito tabáquico al año de seguimiento entre los participantes, dejando de fumar el 9,7% (70). Estas tasas de abandono del hábito tabáquico fueron más altas que en la población general, sin embargo esto se podría esperar considerando que los participantes en un ensayo clínico de cribado estarían altamente motivados para abandonar el tabaco y mantener la abstinencia (70, 74). El 6,6% de los ex fumadores volvieron a fumar.

El hábito tabáquico al año de seguimiento no se asoció significativamente con cambios en la percepción de riesgo del cáncer de pulmón o las enfermedades relacionadas con el tabaco ni en fumadores activos ni ex fumadores. El único factor que cambió significativamente fue un elevado sentido de los beneficios percibidos de dejar de fumar entre los ex fumadores, no siendo la percepción del riesgo predictiva del cambio en el hábito tabáquico al año de seguimiento (70).

La asistencia y seguimiento por parte de atención primaria se asoció a un aumento de la deshabituación tabáquica, mientras que las intervenciones menos intensivas (consejo y asesoramiento) no lo hicieron. Sin embargo las tasas de asistencia y seguimiento activo fueron relativamente bajas y el asesoramiento activo o la medicación para deshabituación tabáquica prescrita irregulares. (52, 75, 76).

En el ECA DLCST las tasas de deshabituación tabáquica fueron similares en el grupo de intervención y en el grupo control al año de seguimiento (tasa neta del 6%) y tras cinco rondas de cribado, aunque fue mayor en aquellos participantes con un hallazgo positivo que requirieron una nueva prueba intercribados. En estos casos las tasas de recaída en el hábito tabáquico también fueron menores (74, 77).

En un subestudio del ECA NELSON (78) la tasa de abstinencia en los participantes en el cribado fue mayor que la tasa en la población general (3-7%), tras una intervención mínima para dejar de fumar, siendo significativamente menor en el grupo cribado que en el grupo control, aunque la diferencia era modesta y tras el análisis por intención de tratar esta diferencia no se observó más. Tras 2 años de seguimiento el 14,5% de los participantes que habían recibido un cribado con TCBD había dejado de fumar, en comparación con el 19,1% en el grupo control. En todo caso la diferencia no fue estadísticamente significativa (78).



# 5 Discusión

## 5.1 Discusión del método

### 5.1.1 Estrategia de búsqueda

Se utilizó una estrategia predeterminada en cada base de datos, con diferentes combinaciones de términos libres y descriptores, para no perder información en la búsqueda. El límite temporal establecido de fecha no afectó a la recuperación de trabajos, comprobándose en las búsquedas manuales que no existían más artículos que cumplieren los criterios de inclusión en la revisión.

### 5.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

En cuanto al diseño del estudio fue considerada relevante la evidencia procedente de estudios primarios que dispusiesen de grupo control. No se incluyeron estudios observacionales al carecer de grupo control, en los que no se podía detectar una asociación y por tanto la imposibilidad de detectar la presencia de una asociación estadística, se excluyeron. No se actualizó ninguna de las revisiones sistemáticas recuperadas al no presentar los mismos criterios de selección de estudios y/o objetivos que los definidos en la presente revisión o al no utilizar metodología GRADE.

Las editoriales, cartas al director o comunicaciones a congresos que no presentasen datos adicionales de seguimiento fueron excluidas, así como las publicaciones sin suficiente información para valorar su calidad y que no constituyesen una fuente de información clínica relevante para evaluar la eficacia y seguridad del cribado con TCBD. Las revisiones narrativas tampoco se incluyeron ya que la falta de sistematización en la recuperación de la información podría llevar a la pérdida de evidencia relevante.

En cuanto al tamaño de muestra, se fijó un límite de 1 000 participantes por debajo del cual no se consideró suficiente la evidencia generada sobre la eficacia de un programa de cribado.

La causa de exclusión de ECAs fue un seguimiento incompleto, sin suficientes datos para las variables analizadas. Un tamaño de muestra inferior al establecido también fue causa de no inclusión en un ensayo. Cohortes comparativas con controles históricos tampoco se incluyeron en el análisis.

### 5.1.3 Calidad de la evidencia

Es necesario tener en cuenta que en el proceso de clasificación de la relevancia de las variables analizadas según la metodología GRADE, puede existir variabilidad entre los distintos especialistas y por lo tanto discrepancias entre la puntuación alcanzada y la relevancia clínica, lo que puede traducirse en que variables tradicionalmente más duras como la mortalidad global consigan menor puntuación que otras, como la sensibilidad del cribado. Este caso en concreto se discute más adelante.

En las tablas GRADE se muestra que la calidad de la evidencia recogida en los diferentes estudios fue diferente en función de la variable de resultado y según existiesen limitaciones en el estudio, incoherencia o falta de precisión que influyeran en la valoración de dicha variable.

Para GRADE, la calidad *global* de la evidencia disponible sobre una pregunta de investigación sería aquella más baja obtenida por las variables críticas. Mientras que la calidad global en los ECAs cuyo comparador fue la radiografía de tórax (estudios americanos) fue *muy baja*, debido a la calidad obtenida en la variable de proporción de estadios tempranos y avanzados de cáncer y los falsos positivos. La causa de la disminución de la calidad en las variables fue en su mayoría debido a la imprecisión, dado que los intervalos de confianza eran amplios o muy amplios para que la estimación del efecto fuese compatible con riesgo o con beneficio. También se debió a inconsistencia de los resultados entre los ECAs.

En aquellos estudios cuyo comparador fueron los cuidados habituales (estudios europeos) y el intervalo de cribado anual, la menor calidad de una variable crítica fue *baja*, en la proporción de estadios tempranos y avanzados de cáncer. La causa de la disminución de la calidad en las variables fue a causa de imprecisión, valorada como muy importante en la mayoría de las variables, debido a los intervalos de confianza absolutos muy elevados que impiden concluir si la estimación del efecto es compatible con riesgo o con beneficio. Cuando el intervalo fue bienal, la menor puntuación de calidad fue *moderada*, en la variable de mortalidad específica de cáncer de pulmón, a causa de imprecisión importante, imposibilitando la clasificación del efecto como beneficioso o como riesgo del cribado. Por último, al comparar los intervalos bienales frente a anuales la menor calidad fue *baja* también la proporción de estadios tempranos y avanzados de cáncer.

En el caso de la comparación entre TCBD anual y bienal, la menor calidad fue *baja*, debido a imprecisión muy importante en la variable proporción de estadios avanzados de cáncer.

En el caso concreto del sesgo de publicación, se consideró que éste no existía o no era lo suficientemente importante como para bajar la calidad de la evidencia por esta causa. Todos los estudios presentan algún dato sobre los recursos y las fuentes de financiación, declarando la mayoría la no existencia de conflictos de interés. Por otra parte sólo un estudio declara apoyo técnico por parte de una compañía. En todo caso, el sesgo de información relacionado con los conflictos de interés parece mínimo en todos los ECAs incluidos en la revisión.

### Limitaciones de los estudios

Existen varias limitaciones a tener en cuenta en el análisis de los datos. Una de las principales es la diferencia entre los protocolos del cribado a la hora de catalogar una lesión como sospechosa. Estas diferencias afectan sobre todo a la forma de medir los nódulos aunque en el seguimiento de los mismos hay más similitudes (volumen o días de crecimiento)(50, 79). Este aspecto influiría en la definición de resultados positivos, así por ejemplo, en el ECA americano NLST cualquier lesión no calcificada fue considerada positiva (80). La inconsistencia a la hora de informar sobre estos resultados afecta a los parámetros de validez de la prueba de cribado, como la tasa de falsos positivos o el VPP. La propia definición de un falso positivo es otra limitación de los estudios, como ocurre en el ECA NELSON, en el que los resultados indeterminados no se consideraron falsos positivos a pesar de generar un trabajo de evaluación diagnóstica ya que se añadía un TC de seguimiento a los 3-4 meses, disminuyendo de una forma virtual los falsos positivos de las rondas de incidencia (81). Esta consideración infraestimaría la tasa de falsos positivos y sobreestimaría el VPP (49). Añadido a estas disparidades se encontrarían los cambios en las definiciones de caso positivo, como sucede en el IELCAP (*International Early Lung Cancer Action Program*) estudio excluido del análisis por ser observacional. Estos cambios en los protocolos pueden variar los resultados finales (40).

Otra de las limitaciones directamente relacionada con la anterior es la heterogeneidad en las recomendaciones de evaluación diagnóstica entre los estudios. Los umbrales de tamaño de las lesiones sospechosas prefijados para realizar un procedimiento invasivo son variables, además de la información sobre las pruebas adicionales que también es inconstante en los estudios. En consonancia con ello, la recogida de datos sobre complicaciones de las pruebas de evaluación diagnóstica es escasa en los estudios europeos, limitando seriamente el análisis de los efectos adversos en los participantes del cribado, especialmente en aquellos con un resultado falso positivo (82, 83, 84).

La selección de los pacientes es otro aspecto que ha podido influir en los resultados (84-87). En concreto, y según señalan algunos autores, se podría haber incurrido en un sesgo de selección en los ECAs LSS, MILD, DANTE y NLST al convocar a los participantes a través de los medios de comunicación (66, 88-90). En el ECA NELSON los participantes fueron significativamente más jóvenes, con mejor auto percepción de salud, más activos físicamente, y con mayor educación que aquellos participantes elegibles pero no respondedores, aunque los autores concluyen que las diferencias en estas proporciones eran modestas y no influirían en la extrapolación a la población general (57). Además, el número de paquetes-año de los fumadores/ ex-fumadores difiere entre los estudios americanos y los europeos. Según la *US Task Force*, el riesgo de cáncer de los participantes en los diversos estudios sería bastante variable ya que hubo diferencias en la incidencia de cáncer (37). En uno de los estudios (DANTE)(61) además de añadir al TCBD una prueba de RxT y una citología basal en la primera ronda de cribado, sólo se incluyó a población masculina, y el resto de estudios la participación de mujeres es inferior a la de los hombres, lo que podría dificultar la inferencia de conclusiones en esta población, aunque el análisis estratificado de los resultados del NLST no mostró diferencias en la mortalidad entre sexos (91).

El seguimiento e intervalos de cribado también es dispar en los estudios, dificultando la agrupación de datos. El cribado en el LSS se limitó a dos rondas de cribado, una de prevalencia y otra a los 12 meses, por lo que la tasa de falsos negativos probablemente esté infraestimada (92). En este sentido, la paralización prematura del ensayo NLST podría sobrestimar el efecto real de la intervención (93), ya que el estudio se finalizó cuando se demostró un 20,3% de reducción de mortalidad en el grupo de intervención, al considerarse poco ético continuar dada la magnitud del efecto y su significación estadística (94).

A todas estas limitaciones se une la insuficiente potencia de los estudios europeos para detectar diferencias en la mortalidad (37) exceptuando al NELSON, que contaría con una potencia del 80% para demostrar al menos una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón de al menos el 25% tras 10 años de la aleatorización (95). Esta limitación es reconocida por los propios autores de los estudios, que esperan poder agrupar los resultados con otros estudios (54, 61). Sin embargo esta agrupación se vería dificultada en aquellos casos en los que el período entre cribados es sustancialmente diferente como por ejemplo el brazo bienal del ECA MILD o el ECA NELSON (84, 96). De hecho, los propios autores del ECA DLCST esperaban poder metanalizar sus resultados con los datos del NELSON, pero desistieron al confirmar que el intervalo intercribados era diferente, por lo que realizaron sólo el análisis de sus datos (82).

Otro hecho que puede limitar las conclusiones es la contaminación cruzada, —realización de TCs en el grupo control o en el grupo de cribado fuera de protocolo— que podría disminuir la potencia de los ensayos (97). Aunque en el caso de los estudios que recogieron dicha información la contaminación cruzada fue menor de la esperada, pudiendo tener poca influencia en los resultados (NLST 4,3% tras tres rondas de cribado, 3,1% a los 24 meses en el NELSON, 2,8% a los 4 años en el DLCST, 3% a los 12 meses en el LSS y 6% en el DANTE)(54, 58, 87, 97, 98). En esta misma línea habría que tener en cuenta todos aquellos cánceres diagnosticados fuera de protocolo, que en el NLST supusieron el 34,62% (367/1060) de todos los cánceres presentados en los participantes del brazo de TCBD y hasta el 55,79% (525/941) del grupo RxT (87).

#### 5.1.4 Análisis y presentación de resultados

A diferencia de otras revisiones sistemáticas (32), y a fin de minimizar el sesgo en la agrupación de los resultados de los diferentes ECAs, se han presentado los datos del análisis diferenciados según la intervención llevada a cabo en el grupo control (radiografía de tórax o cuidados habituales), así como en función del período entre rondas de cribado, ya fuese anual o no. Estos aspectos se abordan más adelante en sendos apartados.

También se han presentado los resultados, tanto globales (incluyendo todas las rondas del estudio) como por rondas de prevalencia e incidencia. Esta diferenciación permitiría valorar el comportamiento de los parámetros de validez de la prueba del cribado tales como la tasa de detección de cáncer, la tasa de falsos positivos, los cánceres en estadio avanzado, o el valor predictivo positivo a lo largo de la aplicación del programa.

Como se ha visto, la definición de cáncer temprano y el cálculo de su detección ha sido para aquellos cánceres en estadio I y II como establecen la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) o la ESMO (*European Society of Medical Oncology*, en cáncer de células no pequeñas) (99). Sin embargo, en el ECA LUSI los cánceres en estadio II no se consideraron tempranos (68), y ante la imposibilidad de discernir aquellos cánceres en estadio II, se han utilizado sólo los cánceres en estadio I de este ECA, lo que llevaría a una infraestimación de la detección de cánceres tempranos según la definición utilizada en la presente revisión.

## 5.2 Discusión sobre la eficacia, validez y seguridad del cribado

A la hora de valorar una estrategia de cribado de cáncer de pulmón, los aspectos a tener en cuenta serían la verdadera magnitud del efecto del cribado, la población diana, el intervalo de cribado y el manejo de nódulos sospechosos óptimos, cómo reducir los positivos y reevaluaciones, el sobrediagnóstico, la coste-efectividad, y qué añade el TCBD a la política de deshabituación tabáquica (54).

### 5.2.1 Población diana y estrategia de intervención

Existen diferencias en la población diana entre los estudios americanos y los europeos. Mientras que en el NLST y el LSS la cantidad de paquetes año fumados por los participantes debía ser al menos 30, en los estudios europeos esta cantidad está alrededor de 20 p-a, siendo incluso de 15 p-a en 2 de ellos (LUSI y NELSON) (81, 83). Atendiendo a los resultados del NLST y a sus criterios (87), algunos autores han sugerido que el cribado sería más beneficioso en personas de alto riesgo (100). Sin embargo, Pinsky et al, al analizar el riesgo de cáncer de pulmón de la población del estudio PLCO, consideran necesario tener en cuenta aquellos fumadores de al menos 20 paquetes-año, ya que su riesgo sería similar a los ex fumadores elegibles según criterios del NLST (101). La guía de la USPSTF (37) establece de todas formas que cuando un ex fumador sobrepasa los años de abstinencia establecidos en el programa de cribado, dejaría de beneficiarse del cribado, saliendo del mismo.

En una guía sobre cribado de cáncer de pulmón de 2012 de la *American Association of Thoracic Surgery (AATS)* (102). se establece que se deberían tener en cuenta las comorbilidades de los candidatos (tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer o radioterapia previos, historia familiar o genética) a la hora de estimar el riesgo, recomendando disminuir el número necesario de paquetes-año de consumo tabáquico para entrar en un programa de cribado, en función de dichas comorbilidades ya que pueden representar un riesgo añadido del  $\geq 5\%$  de desarrollar un cáncer de pulmón a los 5 años (102).

### Modelos de predicción de riesgo

Uno de los factores de éxito de un programa de cribado de cáncer de pulmón sería la identificación de aquellas personas con elevado riesgo de desarrollarlo. Para ello existen varios modelos de predicción de riesgo que pueden ser

utilizados previamente a la selección de los participantes en el cribado, como el modelo Liverpool (ECA UKLS), el utilizado en el estudio Pittsburg o los modelos del estudio PLCO (*Prostate lung colorrectal and ovarian cancer screening trial*) (103). Estos modelos podrían facilitar el diagnóstico temprano, mejorarían la supervivencia y reducirían los costes globales del programa de cribado, aunque en algunos casos pueden resultar inadecuados, por ejemplo, el modelo *Liverpool* utilizado en el ECA UKLS (en marcha) excluye a individuos de 55 a 59 años, un rango de edad que ha sido incluido en muchos de los estudios europeos. Los modelos basados en las características de pacientes pertenecientes al PLCO o al NLST pueden tener limitada la validez externa (generalización) al existir en estos casos el efecto del voluntario sano, distribuciones de riesgo en quintiles o falta de criterios de coste-efectividad (104).

Una manera de mejorar el proceso de selección y completar los modelos de riesgo sería la incorporación de biomarcadores en los modelos (104). El uso de estos biomarcadores podrían identificar quién tiene mayor riesgo, realizar una discriminación entre benignidad y malignidad o funcionar como indicadores tempranos de enfermedad agresiva (49).

Un estudio, el BIOMILD (*Plasma microRNA Profiling as First Line Screening Test for Lung Cancer Detection: a Prospective Study (BIOMILD)* ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02247453), pretende reclutar más de 4000 fumadores voluntarios, para vigilancia activa del desarrollo de cáncer de pulmón —en particular el desarrollo de formas agresivas—, la valoración de algoritmos diagnósticos y terapéuticos para los sujetos con perfiles sospechosos y la validación funcional de los mARNs como dianas terapéuticas. La primera parte de este estudio pertenece al ECA MILD (34). Se obtuvieron muestras para detección de microARN en 939 pacientes, que fueron clasificados según grupos de riesgo preespecificado —bajo, medio y alto riesgo—. La tasa de falsos positivos bajaría hasta 5 veces, con una asociación significativa a la supervivencia en los grupos (riesgo bajo 100%, intermedio 97%, alto 77%), además de detectar 8 de 9 cánceres de intervalo. Los autores concluyen que la clasificación de los pacientes según la firma de micro ARN circulante tendría un alto valor predictivo, diagnóstico y pronóstico y mejoraría la eficacia del cribado de cáncer de pulmón, incluso sustituyendo los TCBD de siguientes rondas de cribado por una nueva muestra de micro ARN si el riesgo es bajo, al no existir mortalidad a 3 años en este grupo (34).

## Estrategias de cribado

La estrategia de cribado a seguir también presenta incertidumbres. Así, los autores del NLST se cuestionan si los cribados con mayor intervalo entre

rondas serían igual de efectivos, su utilidad en personas con otros perfiles de riesgo, la duración del cribado y cómo cambian los resultados en función del algoritmo de clasificación de lesiones sospechosas, la utilización de biomarcadores o las pruebas de confirmación diagnóstica (87).

El intervalo de cribado a establecer permanece como una de las incógnitas. Una modelización del CISNET (*Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network, National Cancer Institute*) evaluó intervalos de cribado anuales, bienales y trienales concluyendo que el cribado anual sería el más eficiente. En los grupos de bajo riesgo, aquellos sin nódulos en el TC basal o que los presentan pero mantienen un riesgo menor o igual al 1,5% el cribado anual podría no necesitarse (51). Los autores del NELSON establecen que un cribado bienal, aunque menos efectivo en términos absolutos supondría menos efectos adversos (p.e. sobrediagnóstico, exposición a radiación, falsos positivos y número de pruebas de cribado por individuo) pudiendo tener un coste efectividad similar. Concluyen que solo se podría establecer la efectividad del intervalo bienal con los análisis de mortalidad previstos a los 10 años de la aleatorización (96).

Otro aspecto que hay que tener en cuenta son las diferencias entre un ensayo y la aplicación del programa. Bach y cols. encontraron que la adherencia al cribado fue menor en los estudios de cohortes que en ensayos, pudiendo darse el mismo caso en un programa no estructurado (32). Los mismos autores subrayan que la duración más efectiva de un programa de cribado no se conoce todavía (32). Además de las pruebas con TCBD, todo el trabajo de evaluación diagnóstica se debería integrar en el programa de cribado y ver la estrategia resultante en su totalidad (5). En este caso afloran las disparidades entre los sistemas sanitarios, especialmente entre el estadounidense y los europeos (diferentes entre sí a su vez) (105). Estas diferencias se trasladan también a las indicaciones de las sociedades científicas, siendo más cautelosas las europeas a la hora de recomendar el cribado con TCBD, relegándolo actualmente al nivel individual o a estudios clínicos. En todo caso, el rango de edad de recomendaciones se adapta al NLST (a partir de 55 años) con variaciones en la edad final (74-80 años) y una historia tabáquica de  $\geq 30$  p-a. (12, 26, 99, 106-108).

El Comité Consultor Estratégico de Cribado de la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón (CCOP-IASLC) al realizar sus recomendaciones asimiló criterios del NLST basados en la historia tabáquica y la edad de 55 a 74 años. Aunque con similitudes con las recomendaciones de la USPSTF (37), el grupo de trabajo enfatiza que la aceptabilidad por parte del paciente, el coste-efectividad, la viabilidad y la capacidad del

sistema indicaría con el tiempo si dichos parámetros son razonables. El grupo recomienda además que los individuos de alto riesgo deberían ser cribados 2 años consecutivos y posteriormente cada dos años tras un cribado negativo, basándose en la evidencia del ECA MILD, en el que no se demostró diferencias en la detección de cáncer temprano al comparar el cribado bienal con el anual (109).

Field y cols. exponen que las consideraciones clínicas son lo principal a tener en cuenta, y a la vista de las incertidumbres expuestas proponían en 2013 un proyecto de demostración de cuatro años que incorporase tres cribados bienales, antes de la publicación del NELSON, para poder estimar los beneficios y daños relativos del cribado bienal en comparación con el cribado anual. Este proyecto adoptaría el protocolo de manejo volumétrico de nódulos del ECA NELSON y confirmaría o no la seguridad del uso de un corte de 230 días para el tiempo de duplicación de volumen de nódulos utilizado en dicho ensayo, los rangos de edad adecuados para el cribado y otros hallazgos. Se podrían además añadir estudios de estrategias para el control del hábito tabáquico (105).

### 5.2.2 Comparadores

El comparador utilizado en el NLST, principal ECA con resultados hasta la fecha, fue el cribado con radiografía de tórax, lo cual para algunos autores representaría una limitación a la extrapolación de los resultados (93).

Los autores del NLST han justificado la decisión de utilizar este comparador y no la categoría de elección en otros estudios como los “cuidados habituales” o la entrevista clínica, argumentando que los cuidados habituales no es lo mismo que “no cribar” sino que significaría en este caso que los sujetos no se les asigna un procedimiento en concreto de cribado y que su cuidado se dejaría a la discreción de sus médicos y de su voluntad con lo que el factor control sería cualquier cosa que sucediese en el cuidado de salud de la población reclutada por el estudio (110).

La radiografía de tórax se escogió como método de cribado en el grupo control ya que el cribado radiográfico se está comparando actualmente con cuidados en la comunidad en el ECA Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial (87,111), mostrando los resultados basales que entre los aproximadamente 30 000 participantes con características basales similares a los participantes del NLST la mortalidad por cáncer de pulmón no difirió significativamente entre aquellos con cribado de radiografía de tórax y aquellos con cuidados habituales (112) ni en los resultados publicados en 2011

(113). Los resultados finales del PLCO no estaban previstos hasta el final de 2015, no estando todavía disponibles (114). La elección de este comparador ha originado controversia ya que algunos autores consideran que a pesar de los resultados del PLCO, el cribado con RxT no sería equivalente a no cribar, hecho que se reflejaría en el exceso de incidencia de cáncer de pulmón hallado en los dos grupos (115). Por otra parte y a pesar de estas discrepancias en los resultados, los defensores del NLST resaltan su calidad para establecer la superioridad del TCBD frente a la RxT (116).

En todo caso, esta forma indirecta de escoger el grupo control – lo que disminuiría la validez externa a la hora de extrapolar mejores resultados del TCBD frente a no cribar- se une a que actualmente la radiografía de tórax no ha sido recomendada como prueba estándar de cribado en el cáncer de pulmón (37).

Por otro lado, los cuidados habituales difieren en los estudios europeos, ya que mientras en la mayoría se realizó alguna intervención como entrevista clínica anual o seguimiento activo de calidad de vida y hábito tabáquico (DANTE, DLCST, LUSI, MILD) (84, 86, 117, 118) en el NELSON y en el ITALUNG no se llevaron a cabo o no existen suficientes datos (81, 119). Esto puede suponer una diferencia a su vez en la detección de cáncer en el grupo control frente a la población general.

### 5.2.3. Validez del cribado con TCBD

#### Adherencia

La adherencia global de los participantes al programa de cribado se situó en torno al 94% en los estudios americanos (NLST, LSS) y al 93% en los europeos anuales (DLCST, DANTE, ITALUNG, LUSI, MILD), aunque este cumplimiento del programa disminuye a lo largo del estudio. En los ensayos europeos bienales esta cifra global fue del 89%, debido al descenso de participación en la última ronda, a los dos años de la anterior y similar a las cifras de los grupos controles de estudios anuales. El número de sujetos que no cumplen con el cribado o se pierden en el seguimiento podría ser todavía mayor en la práctica clínica. Algunos autores relacionan la falta de adherencia al recibir los participantes varios resultados negativos en las pruebas de cribado, aunque todavía no se ha estudiado directamente (120).

## Tasa de detección

La tasa de detección de cáncer es similar en todos los estudios, rondando el 1% en la ronda basal, y como es de esperar en un cribado, disminuye en las rondas de incidencia, salvo en la última ronda del NLST y en la 3ª y 5ª rondas del DLCST donde aumentó ligeramente, y en los dos brazos de cribados del ensayo MILD, donde subió en las subsiguientes rondas tanto en el brazo bienal como en el anual. Es necesario tener en cuenta que existen cánceres que se detectaron al margen de las pruebas de cribado en los ensayos. Por ejemplo, en el NLST hasta un 34,6% (367/1 060) del total de cánceres que se diagnosticaron en el grupo de intervención con TCBD fue mediante otras pruebas, fuera de protocolo, mientras que en el grupo cribado con RxT fue del 55,8% (525/941) (87).

## Estadios de cáncer

Al iniciarse el programa de cribado se esperaría que la primera ronda detecte casos de cáncer prevalentes entre los cuales no habría estadios dominantes, cambiando esta situación en las rondas sucesivas, donde se detectaría un mayor número de cánceres en estadios tempranos respecto a la primera ronda (121). Como se ha visto en el apartado de resultados, se detecta un número mayor de cánceres en estadio temprano (I y II) con TCBD en números absolutos. La proporción de estos cánceres se mantuvo en las rondas de incidencia, no obteniéndose una diferencia significativa con la ronda basal. Los estadios tempranos de cáncer de pulmón tienen mejor pronóstico al ser resecables. Según los datos de la cohorte del IELCAP, la detección de estos estadios podría ser de hasta un 70% con el cribado de TCBD, aumentando las acciones con intención curativa, frente al 5%-15% de curación que se ha estimado en la población general (122). En el análisis la proporción de cánceres tempranos se acerca a esta cifra rondando el 60% en las rondas de prevalencia, y manteniéndose esta cifra en las rondas de incidencia sólo en los grupos de intervención con TCBD (un 68,49% del total de cánceres diagnosticados (IC95% [63,16-73,81]) en el caso de los estudios europeos con cribado anual agrupados).

En los estudios con intervalo bienal ocurre lo mismo, siendo la proporción de cánceres tempranos mayor (alrededor del 80% en el ECA NELSON), a pesar de intervalos de cribado más largos, menor participación de mujeres (con menor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón) y una sensibilidad ligeramente más baja que el NLST aunque mayor que el DLCST y el DANTE. Según los autores del NELSON, este hallazgo favorecería un régimen de cribado bienal tras una ronda anual inicial (96).

En el caso de la proporción de cánceres en estadios III y IV (avanzados) los datos son similares, siendo esta proporción menor en aquellos cribados con TCBD en comparación con la RxT y con el no cribar. Como en el caso de los cánceres tempranos, tampoco existen diferencias significativas entre rondas. Para algunos autores esto implica que no se modificaría la historia natural de la enfermedad, al seguirse diagnosticando la misma proporción de tumores avanzados en las diferentes rondas (121). En todo caso, dado el carácter de prevención secundaria del TCBD la proporción de cánceres en estadios avanzados dependería de la historia natural del cáncer y de la idoneidad de los intervalos entre cribados.

### Valores predictivos

Otro parámetro que se espera que vaya aumentando en las rondas de incidencia respecto a la ronda de prevalencia (ronda basal) es el valor predictivo positivo (VPP), al ir disminuyendo los falsos positivos (121). Este valor se encuentra entre los aspectos más importantes de un programa de cribado, y debe ser elevado. Además el cribado debe tener la suficiente sensibilidad en trastornos con alta prevalencia (44).

En el cribado de cáncer de pulmón, dos elementos que modifican el VPP son la edad y el tamaño del nódulo. Se ha encontrado que el VPP se relaciona de forma directa con la edad de los participantes, siendo el VPP mayor en las personas de más de 65 años que en aquellas con menos. Esto se traduciría en que el número necesario a cribar (NNC) para evitar una muerte por cáncer de pulmón sería de 245 en >65 años y de 364 en <65 años (103). En el NLST esta cifra fue 320 (87). El valor predictivo positivo aumenta también a mayor tamaño del nódulo (49).

En los estudios que comparaban el TCBD con la RxT, el VPP no siguió una tendencia uniforme en las rondas de cribado, disminuyendo tanto en el NLST como en el LSS de la ronda basal a la primera ronda de incidencia. En el NLST el valor del VPP (5,20%) se recupera en la última ronda realizada, aunque por debajo de un valor aceptable para un programa de cribado. Esta cifra de VPP contrasta con las obtenidas por los estudios que compararon el TCBD con no cribar (estudios europeos), donde resultó mayor en aquellos estudios con un intervalo de cribado anual (20%) (61, 82, 83, 88) que en aquellos con un intervalo mayor (96). En este último ensayo, aunque los autores presentan un VPP del 40,4% (IC95% [35,9–44,7]), esta cifra podría estar sobrestimada ya que no se consideraron las pruebas indeterminadas como positivos aunque hubiesen requerido trabajo de evaluación diagnóstica (123). Si se añaden estas pruebas el VPP sería 7,40%, y al desglosar los datos

por rondas y añadiendo los resultados de pruebas indeterminadas, el VPP en la ronda basal sería del 4,45% y en las de incidencia del 9,64% y 13,39%. Esta interpretación de los datos puede llevar a diferentes resultados, por ejemplo, en el estudio observacional polaco GANDSK se detectaron 107 cánceres de pulmón tras una evaluación diagnóstica a 300 pacientes, lo que elevaría el VPP al 35%, aunque en realidad las pruebas positivas fueron 4694, lo que disminuiría el VPP a un 2,27% (124).

### Falsos positivos; falsos negativos; sensibilidad y especificidad

El VPP está estrechamente relacionado con el número de falsos positivos, aumentando al disminuir éstos. En el caso del TCBD, el porcentaje de falsos positivos se asociaría con lo avanzada que estuviese la tecnología de imagen utilizada, independientemente de la localización geográfica (125). Este hecho podría haber influido en la diferencia de falsos positivos entre los estudios americanos (TCs con menores canales) y los estudios europeos (más sofisticados) (23% vs 16% respectivamente). Las elevadas tasas de falsos positivos conducen a una evaluación diagnóstica innecesaria y en ocasiones dañina, con un aumento de costes. En este sentido, y como hemos comentado anteriormente, se están desarrollando biomarcadores complementarios que podrían ser de ayuda para la reducción del porcentaje de falsos positivos y con ello de un seguimiento innecesario y potencialmente de un sobrediagnóstico (33). Así, en un subestudio del MILD, al considerar la proporción de falsos positivos de las dos técnicas integradas (TCBD y biomarcadores) ésta disminuyó al 3,7% comparado con el 20% del TCBD en solitario (34). El uso de modelos de predicción de riesgo precisos —con alta discriminación y bien calibrados— también podrían contribuir a disminuir los falsos positivos (51).

Además de los modelos de predicción de riesgo inicial, se pueden utilizar también otros modelos predictivos basados en las características de los nódulos detectados con el TCBD, para estimar de una forma más precisa su probabilidad de malignidad (126). En relación a ello, las diferencias entre los radiólogos a la hora de interpretar las imágenes juegan un importante papel en la estrategia de cribado. En el NLST el acuerdo interobservador fue similar a los cribados con mamografía a la hora de clasificar positivos o negativos, pero este acuerdo disminuía al considerar los tamaños del nódulo, siendo mayor la variabilidad cuanto menor era el nódulo. El desarrollo y validación de criterios objetivos para la caracterización de nódulos y algoritmos automáticos podrían aumentar el acuerdo en la interpretación del cribado con TCBD, mejorando la evaluación diagnóstica (127). Otros autores declaran además que la doble lectura independiente aumenta significativamente la sensibilidad de la detección de nódulos, recomendándola incluso en nódulos

pequeños para conseguir la mayor sensibilidad posible (128). Si se añade el diagnóstico asistido por ordenador (CAD) y la medición automática de volumen se incrementaría la sensibilidad, aunque los nódulos pequeños siguen representando el mayor grado de desacuerdo (129, 130). En el ECA NELSON las discrepancias en la categorización de los nódulos fueron causadas principalmente por un desacuerdo en el tamaño y la presencia de un componente sólido que puede conducir a un manejo diferente en la mayoría de los casos (131). La baja sensibilidad del protocolo de cribado debido a estos aspectos es una de las razones que los autores del ECA DANTE esgrimen como la causa de peores resultados en comparación con otros estudios (61).

La definición de la positividad en el protocolo de cribado debería representar un compromiso entre la alta sensibilidad (menor número de cánceres perdidos) y la alta especificidad (menor proporción de falsos positivos) (132). En el caso de la proporción de falsos negativos, muchos de los estudios no aportan datos sobre éstos, imposibilitando los cálculos de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo del cribado así como la probabilidad pre-test.

### Cáncer de intervalo

Una dificultad añadida es discernir si los falsos negativos son aquellos cánceres que no fueron detectados o por el contrario son cánceres de intervalo, cánceres muy agresivos que se desarrollan entre rondas de cribado. La aparición de cánceres de intervalo sugiere un modelo dual del cáncer de pulmón agresivo/no agresivo en el que el cáncer no agresivo sería el único beneficiado del cribado (32, 121). En el ECA NELSON la mayoría de los cánceres de intervalos se detectaron en el período bienal del cribado. Este hallazgo implica una sensibilidad (asumiendo que no se perdió ningún cáncer) de un 97,4% (IC95% 94,8%-99,5%) entre la ronda basal y la primera ronda de incidencia y del 94% (IC95% 90,5%-97%) en el intervalo bienal (96). En el análisis, la diferencia en el cáncer de intervalo a favor de los cribados anuales (menos eventos) frente a los cribados bienales resultó estadísticamente significativa, aunque la mortalidad no varió entre el intervalo de cribado bienal y anual.

### Mortalidad

El análisis de la mortalidad específica por cáncer de pulmón y de la mortalidad global arrojó diferentes resultados en los estudios americanos y en los estudios europeos. Mientras que en el NLST el riesgo de ambas variables se redujo en los grupos de cribado con TCBD comparados con los controles cribados con RxT (20% en la mortalidad específica y 6% en la global), la

agrupación de datos en los ensayos europeos mostró una mortalidad, tanto específica como global, similar entre el brazo cribado y el brazo control (no cribado), aunque la potencia estadística de estos estudios no era suficiente para detectar diferencias.

Para algunos autores, las diferencias en la mortalidad específica no contribuyen a la mejoría de la mortalidad global. En una revisión de 12 ECAs sobre cribado (colon, pulmón, próstata), Prasad et al, (133) declaran que a pesar de obtenerse una reducción en la mortalidad específica en la mayoría de los casos, no existieron cambios en la mortalidad global, incluso elevándose en algunos de ellos. Respecto al cribado de cáncer de pulmón, en concreto en el NLST, mientras la reducción relativa de la mortalidad global fue del 6,7% la reducción absoluta del riesgo sería del 0,46%. Según los autores, si se asumiese que el exceso de reducción de la mortalidad global en el grupo TCBD no se debió al cribado, el beneficio en la mortalidad global pasaría a no ser significativa ( $p = 0,11$ ) (133).

Es necesario tener en cuenta que la cuestión sobre el beneficio del TCBD en la mortalidad sobre no realizar un cribado no se podría contestar de forma directa con los datos del NLST, debido al carácter indirecto de la comparación (aún comparando el TCBD con la RxT y con los datos del PLCO) (134). Si se asumiese que el cribado con RxT es similar a no cribar y se agrupasen los datos de mortalidad americanos y europeos, no existiría reducción de mortalidad específica ni global a pesar de los resultados del NLST (OR: 1,06 IC95% [0,74-1,52],  $p = 0,76$  y OR: 1 IC95% [0,84-1,18],  $p = 0,99$  respectivamente).

En cuanto a los factores que pueden intervenir en la mortalidad, en un estudio *post-hoc* del NLST no se encontraron evidencias de interacción ni por sexo ni por edad ni por hábito tabáquico. Sí existieron diferencias en el caso de la histología del cáncer presentado, siendo la mayor reducción de mortalidad para el adenocarcinoma, en contraposición al carcinoma de células escamosas, cuya mortalidad fue mayor en el brazo de TCBD (91).

Otro aspecto a considerar en los resultados de mortalidad es el protocolo de valoración y evaluación de nódulos, su tratamiento y la duración del seguimiento, que influirían de una forma importante en los resultados de mortalidad específica por cáncer de pulmón (135).

La Red CISNET (*Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network*) desarrolló 5 modelizaciones con más de 500 escenarios, basadas en los datos del NLST y del PLCO, encontrando que el cribado con TCBD en una población de 55 a 80 años, con historia de consumo de tabaco de más de

30 paquetes años sería el más efectivo, resultando en una reducción del 14% de la mortalidad específica por cáncer de pulmón a lo largo del tiempo (136). En este sentido, los autores del NLST establecen que un 26,7% de los sujetos actualmente diagnosticados con cáncer de pulmón cumplirían los criterios del NLST. Aunque el cribado en este grupo sería eficiente, con un 26,7% de los cánceres de pulmón cubiertos en un 6% de la población fumadora de más de 40 años en EEUU, el beneficio global del cribado, aunque todavía significativo, sería modesto. Extrapolando los resultados del ensayo (20% de reducción de mortalidad específica) y con un 80% de adherencia, la reducción global de la mortalidad por cáncer de pulmón sería aproximadamente del 5%. Si se aumenta la edad de la población cubierta al rango que va de los 50 a los 79 años con 30 paquetes-año, la cobertura de cáncer pasaría a ser del 46,3%, aumentando la población objeto de cribado del 6% al 12,1% de la población fumadora americana de más de 40 años (137).

El riesgo de cáncer de pulmón con el que se parte también modificaría la mortalidad. En un subestudio del ECA MILD la supervivencia a los 3 años fue del 100% en el grupo de bajo riesgo, 97% en de riesgo intermedio y del 77% en el grupo de alto riesgo. La diferencia en la supervivencia entre el grupo de riesgo intermedio/ alto y el de bajo riesgo fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) también tras ajustar por edad y sexo ( $p 0.0004$ ) (33).

Cuando se evalúan datos de estudios observacionales (comparación retrospectiva con cohortes no cribadas) los resultados sobre mortalidad son heterogéneos. En un análisis de 3 cohortes observacionales (*Istituto Tumori, Milán; Mayo Clinic, Rochester; Moffit Cancer Center, Florida*) (138) con 3 246 pacientes (seguimiento de 10 942 personas-año) se utilizó como comparador una modelización de riesgo para predecir la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón. El TCBD, aunque aumentó el diagnóstico de cáncer de pulmón 3,5 veces y hubo 10 veces más resecciones quirúrgicas no redujo el número de casos de cáncer avanzado ni las muertes por cáncer de pulmón, siendo similares a los esperados en la población no cribada. No se detectaron inconsistencias entre los centros a pesar de las potenciales diferencias en el riesgo epidemiológico y la metodología de cribado (139). En cambio, en un estudio publicado en 2011 (140), se obtuvieron resultados contrapuestos a los anteriores. El equipo del IELCAP analizó una cohorte de 7 995 pacientes que recibieron cribado con TCBD en Nueva York comparando las muertes ocurridas frente a las esperadas según los datos de dos cohortes de población no cribada, una perteneciente al estudio CARET, (*Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial*) (141) y otra la CPS-II (*The American Cancer Society Cancer Prevention Study II*) (142). Los autores concluyen que se consigue una reducción significativa de la mortalidad de cáncer de pulmón, al menos

con los datos de la cohorte CARET (menos antigua que la CPS-II, contando ésta con menor exposición al uso de tabaco además) (140). Otros datos de una cohorte española del IELCAP, con pacientes que además presentaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en comparación con participantes del estudio internacional multicéntrico BODE (*body mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise performance index* en la EPOC) (143) sugieren también una mayor supervivencia y una disminución de la mortalidad específica de cáncer de pulmón, aunque el seguimiento de las cohortes comparadas difería en 25 meses, siendo casi el doble en el grupo no cribado ( $p = 0,001$ ) (144).

En la valoración del cribado sería también importante evaluar la curva (variación) que la mortalidad presentaría en el seguimiento. En un artículo publicado por el equipo del IELCAP se menciona que en el ensayo NLST, mientras que la mortalidad se reduciría inicialmente, ésta se vería incrementada tras la suspensión del cribado igualándose a la de la población general (140). En contraposición, en el estudio MILD se registró un aumento constante de la mortalidad en la cohorte de largo seguimiento, sugiriendo que el cribado a largo plazo no tendría efecto protector, ya que la mortalidad aumentó del 0,4% en el primer año al 2,6% en el décimo año, a pesar del cribado anual, equiparándose la tasa de mortalidad acumulada a los 10 años a la esperada en dicha cohorte en ausencia del cribado (84). En todo caso, la valoración de la mortalidad en los fumadores resulta compleja a causa de las comorbilidades asociadas y este ECA en concreto no presenta una alta calidad en su desarrollo (84). En el estudio DANTE, mientras que los primeros resultados de mortalidad indicaban una tendencia favorable al grupo TCBD —aunque la mitad de las muertes se produjeron en pacientes con un cáncer detectado por otros medios más avanzados— (145), en la última publicación esta tendencia se invierte a favor del grupo no cribado, siendo similar la mortalidad en ambos brazos del ensayo (61).

#### 5.2.4 Seguridad del cribado con TCBD

La seguridad del cribado depende fundamentalmente de las complicaciones que pueden surgir de las pruebas tanto no invasivas como invasivas que se realizan en la evaluación diagnóstica, tras un resultado positivo en el TCBD.

En una extrapolación que realizaron Deppen et al (146) a partir de datos del NLST, calcularon que con la cifra de falsos positivos que condujeron a pruebas de evaluación diagnóstica, se realizarían unas 80 000 pruebas adicionales en un programa de cribado nacional en EEUU que se realizase a 7,8 millones de individuos elegibles. Durante 3 años del programa anual

se generarían más de 1,5 millones de TCs de seguimiento, unas 250 000 tomografías de emisión de positrones (FDG-PET) y 120 000 intervenciones diagnósticas, de las que unas 29 000 conducirían a lesiones benignas. La utilización de modelos predictivos de riesgo y la valoración sistemática de las lesiones podría mejorar la evaluación diagnóstica (146).

Como se vio en el apartado de resultados, se realizaron más pruebas diagnósticas en el grupo de cribado con TCBD que en los participantes el grupo de RxT, debido a un mayor número de resultados positivos. Las complicaciones asociadas a dichas pruebas de reevaluación, invasivas o no invasivas, fueron proporcionales en ambos grupos (58,87). Lo mismo ocurrió en los estudios europeos, en los que el número y la proporción de pruebas de evaluación diagnóstica realizadas fueron mayores en el grupo TCBD que en el grupo no cribado, de forma significativa, aunque la proporción de complicaciones debidas a dichas intervenciones fueron similares en ambos brazos del estudio (61).

Se debe tener en cuenta el equilibrio riesgo/beneficio del cribado. Prasad et al afirman que en EEUU, por cada 12 000 muertes por cáncer de pulmón evitadas al año se tiene que contar con 27 034 complicaciones graves (neumotórax, infarto, ACV y muerte) que seguirían a un test de cribado positivo (133).

Del total las complicaciones, un porcentaje se va a dar en personas con un falso positivo. En el NLST un 0,06% de los procedimientos en los participantes con un resultado positivo que no conllevó diagnóstico de cáncer desencadenaron una complicación grave (87). Se ha estimado que las intervenciones quirúrgicas para lesiones benignas representaría hasta el 33% del total. En la mayoría de estudios observacionales no se presentan datos suficientes para clarificar las cifras reales de intervenciones y pruebas adicionales (147), ocurre lo mismo con varios ECAs (82-84).

La proporción de intervenciones quirúrgicas también fue similar en los estudios europeos, entre los brazos de cribado con TCBD y los controles, con un porcentaje variable de intervenciones en lesiones benignas entre los estudios, desde el 9% que se registró en el ECA MILD hasta el 27% del estudio NELSON (10% en el ITALUNG, 17,7% en el DANTE y 25% en el LUSI). Los autores del MILD atribuyen las diferencias entre sus resultados y los del NELSON a la utilización de PET selectivo añadido a la medida automatizada de los cambios volumétricos en comparación al algoritmo diagnóstico basado sólo en valoración volumétrica del NELSON (84).

Según los autores del DLCST, un requisito básico para una institución quirúrgica que estuviese en un programa de cribado de cáncer de pulmón

debería tener un programa de cirugía torácica video-asistida, que representó hasta el 84% de las resecciones quirúrgicas de cáncer de pulmón en dicho estudio, frente al 50% que se realizó en el grupo control ( $p < 0,05$ ) (148).

La tasa de mortalidad asociada a la resección quirúrgica del cáncer de pulmón se sitúa entre el 1 y el 4%, en función de la experiencia de cada hospital (121, 149). En el NLST el 24% de las pruebas invasivas fueron en lesiones benignas, falleciendo el 1,2% de esos pacientes en los 90 días posteriores a dichos procedimientos (146). La mortalidad debido a procedimientos de evaluación diagnóstica, tal como se vio en el análisis, fue similar en los grupos de cribado con TCBD y RxT. La mortalidad relacionada con los procedimientos quirúrgicos para el cáncer en el NLST sería más baja que la mortalidad quirúrgica media en Estados Unidos, que oscilaría entre el 3 y 4% (149).

### Sobrediagnóstico

Uno de los riesgos más controvertidos y que más discusión ha generado en el cribado es el sobrediagnóstico (aquellos cánceres de pulmón que no afectarían a la esperanza de vida del paciente aún permaneciendo sin tratar). A la definición anterior se sumarían aquellos individuos cuyo fallecimiento sería a causa de sus comorbilidades u otros eventos (150, 151). Fumar incrementa el riesgo de sufrir enfermedad isquémica, cerebrovascular y EPOC, pudiendo acortar de forma importante la esperanza de vida, con lo que se diluiría el efecto del cribado (152).

En relación a este aspecto, existe una probabilidad creciente con la edad o el estatus fumador, de que las comorbilidades con potencial letalidad superen al riesgo de morir por cáncer de pulmón, lo que podría haberse reflejado en las diferencias entre la reducción de la mortalidad específica observada en el NLST (20%) en comparación con la mortalidad global (6,7%) (153).

El sobrediagnóstico no se ha estudiado de forma exacta en los estudios de cribado de cáncer de pulmón, además de que el seguimiento necesario para clasificar como sobrediagnóstico las lesiones resultaría insuficiente (121). La finalización prematura del NLST, debido a cuestiones éticas disminuyó el seguimiento (94, 152), pero los autores calcularon un sobrediagnóstico de alrededor del 18% de cánceres que serían indolentes (59). Otros autores en cambio, consideran que esta cifra de sobrediagnóstico estaría sobrestimada, sobre todo debido a la inclusión como cáncer en los cálculos de las lesiones conocidas anteriormente como adenocarcinomas broncoalveolares (BAC) en vez de lesiones indolentes de origen epitelial (definición actual) (94, 152). Otra modelización, basada en los datos del NLST estableció en un 11% el

sobrediagnóstico (60). En un subgrupo de estudio del NLST, compuesto por participantes con EPOC, no existió sobrediagnóstico a pesar de presentar el doble de incidencia de cáncer (154). En el análisis de los estudios europeos, la mayoría mostraron mayores tasas de detección en el brazo cribado sin obtener diferencias significativas con respecto a la mortalidad ni en la incidencia de los estadios más avanzados, lo que apuntaría a un cierto grado de sobrediagnóstico. Un sobrediagnóstico elevado condicionaría la rentabilidad del cribado.

Por otra parte, algunos autores han señalado que el sobrediagnóstico puede haber contribuido a que no se detecten diferencias de mortalidad en los estudios europeos, como el DANTE, aspecto que tradicionalmente se ha achacado a la baja potencia diagnóstica de los mismos (155, 156).

## Radiación

Otro de los riesgos del cribado con TCBD de gran controversia es el riesgo de cáncer de pulmón por exposición continuada a la radiación del TC. Los autores del NLST estimaron que los participantes habían recibido de media una dosis efectiva de aproximadamente 2 mSv por cada TCBD anual (157). En el estudio ITALUNG, la dosis media efectiva estimada se situó entre 6,2 y 6,8 mSv (1,7-21,5) a los 4 años, de la que el 77,4% correspondía al cribado anual y el resto a pruebas añadidas. Con estas cifras los cánceres de pulmón potenciales debido a la exposición a radiación estarían entre 0,12 y 0,33/1000 sujetos cribados (158).

Se ha estimado que un individuo que participase más de 20 años en un programa de cribado anual, recibiendo al menos un TCBD anual (sin contar aquellas pruebas adicionales debidas a lesiones sospechosas) podría acumular 280 mSv de radiación, lo que incrementaría su riesgo de cáncer de pulmón en un 1% (159). Una estimación de 2004 sostenía que si el 50% de los fumadores activos y ex fumadores de EEUU entre 50 y 75 años recibieran cribado con TCBD, el número estimado de cánceres de pulmón asociados a radiación sería de unos 36000 (IC95%: 11,300-93,600) lo que supondría un 1,8% de incremento sobre la cifra esperada (160). A este hecho se le sumaría el riesgo multiplicativo al asociarle el uso del tabaco (160, 161). En contraposición a estas estimaciones, otros autores rechazan los modelos lineales utilizados para los cálculos del riesgo de radiación, estableciendo que las dosis bajas e intermitentes de los TC representarían por el contrario un factor protector incluso para los fumadores, desapareciendo el efecto sinérgico (efecto de hormesis de la radiación) (162, 163).

Sería necesario disponer de datos directos basados en el seguimiento a largo plazo de los participantes de los ensayos actuales ya que la mayoría de las estimaciones son indirectas.

### 5.2.5 Calidad de vida y satisfacción de los usuarios

Una revisión sistemática sobre varios tipos de cribados (cáncer de próstata y pulmón, osteoporosis, aneurisma de aorta y estenosis de la arteria carotídea) encontró que la evidencia sobre los daños psicológicos que se producen es muy heterogénea, concluyendo los autores que dicha evidencia es inadecuada tanto en relación al tipo de estudios existentes, su diseño, como a las variables de calidad de vida relacionadas con la salud (CVRS) que se miden. Añaden que la falta de evidencia sobre consecuencias psicológicas puede deberse a un sesgo de publicación cuando los daños encontrados son triviales (164). En el cáncer de pulmón, aunque se dispone de información acerca de los potenciales efectos adversos no existiría evidencia útil que ayude a determinar la frecuencia y la carga de los potenciales daños psicológicos de dicho cribado. Se ha proclamado que los estudios que comparan grupos cribados con no cribados dentro de ensayos clínicos aleatorizados no responden bien a las preguntas sobre los efectos psicológicos ya que la participación en sí en el ensayo tiene efectos y los participantes normalmente difieren de los no participantes de la comunidad de varias formas. Comparar falsos positivos con resultados negativos o no utilizar instrumentos sensibles de medida de la condición específica tampoco detectarían los tipos de efectos psicológicos que origina el cribado (165). Los cuestionarios genéricos no suelen capturar adecuadamente todos los aspectos psicosociales del cribado y la validez y generalización de los resultados de dichos cuestionarios se podrían debatir (166).

La falta de información exhaustiva sobre el impacto psicológico del cribado, sobre todo en aquellos casos en los que se recibe un resultado falso positivo puede representar un obstáculo a la generalización de la implantación de un programa de cribado con TCBD (64). En cribados como el de cáncer de mama, los falsos positivos se han asociado a una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y el aumento de la ansiedad (167). Los datos existentes en el cribado de cáncer de pulmón se limitan a estudios más pequeños y no serían concluyentes (168, 169). La alta tasa de falsos positivos, que expondría a los participantes cribados a evaluaciones diagnósticas potencialmente deletéreas de forma innecesaria, podría provocar disconfort psicológico (132). La ansiedad y las consecuencias psicológicas asociadas a estos resultados podría ser significativa pero no se ha estudiado lo suficiente (32). La monitorización seriada en estos pacientes pueden sobrellevar un

largo período de incertidumbre hasta un diagnóstico definitivo, que incluso se puede alargar hasta los 24 meses (58, 64).

Los autores del NLST defienden que para disminuir el impacto en la calidad de vida y la ansiedad en un programa de cribado es necesario incluir asesoramiento y consejo a los participantes con alta probabilidad de un resultado falso positivo (64).

Según los autores del NELSON, el impacto negativo temporal en el estrés de los participantes con resultados indeterminados no serían un motivo suficiente para obstaculizar un programa de cribado según los autores (68). En otros estudios los resultados positivos o indeterminados condujeron a efectos desfavorables en la CVRS (168, 169).

Autores del DLCST explican que las consecuencias psicosociales negativas son menores en el grupo TCBD comparadas con el grupo control, pudiéndose explicar por el confort que experimentaron aquellos individuos con resultados normales en el cribado (65).

El sesgo del voluntario sano, con mejor perfil psicosocial, puede haber contribuido a la infraestimación de las consecuencias psicosociales en comparación con la población general (66). En esta línea, la decisión de participar en un programa de cribado sería diferente a la decisión de participar en un ensayo clínico, no pudiendo generalizarse los resultados del estudio a la hora de implementar un programa de cribado poblacional. En todo caso, no habría que dejar de informar a los potenciales participantes (69).

Se ha valorado de forma general que la mayoría de los participantes en un programa de cribado sobrestiman los beneficios de la intervención e infraestiman los daños, con lo que se debería debatir con los usuarios la información más apropiada acerca de dichos beneficios y efectos adversos, creando la oportunidad para unas expectativas realistas, lo que lleva a tomar una decisión informada (170).

En relación a todos estos aspectos se encuentra la percepción del riesgo que los sujetos susceptibles de recibir un cribado de cáncer de pulmón tienen. Los autores del NELSON declaran que este grupo debería recibir una especial atención en un programa de cribado, recordando también que los participantes con alta percepción del riesgo parecen estar más interesados en el cribado (71, 72) lo que puede implicar que ya tuvieran dicha percepción antes de entrar en el ensayo (73).

Autores del NLST declaran que la percepción del riesgo por parte de los participantes en el cribado de cáncer de pulmón, no cambiaría ni acerca de la posibilidad de diagnóstico de cáncer ni acerca de enfermedades relacionadas con el tabaquismo. (70).

### 5.2.6 Hábito tabáquico

El impacto del cribado de cáncer de pulmón con TCBD sobre el hábito tabáquico no parece significativo, al no haberse demostrado una influencia clara sobre las tasas de uso del tabaco de los participantes en general (49).

Sin embargo, obtener un resultado positivo en la prueba de cribado podría representar una mayor voluntad de dejar de fumar. En una revisión sistemática de 2014, Slatore et al. (52), analizaron los resultados de 7 publicaciones (2 ECAs y 5 cohortes) sobre el hábito tabáquico, sugiriendo el análisis que los participantes con resultados sospechosos tenían mayores tasas de abstinencia que aquellos con resultados negativos, en función del número de resultados anormales y la gravedad de los hallazgos. Los autores concluyen que la evidencia es limitada, pero que sugiere que el cribado por si mismo no influye en el comportamiento tabáquico, aunque los resultados positivos se asociarían con una mayor abstinencia. Townsend et al. (*The Mayo Lung Project*) encontraron en una cohorte que los fumadores con hallazgos anormales en múltiples cribados fueron más abstinentes a los 3 años (171). En otra cohorte observacional (estudio PluSS) (172), los autores concluían que los participantes que requirieron nuevas pruebas debido a un TC anormal presentaron un mayor cese del hábito tabáquico. Si bien es cierto que el conocimiento de un problema para la salud puede estimular el dejar de fumar, también estos resultados podrían haber ocurrido por una mayor intensidad de las interacciones con el sistema sanitario y los consejos para dejar de fumar. Se sugiere también que los fumadores más antiguos no mostrarían este tipo de motivación. De igual forma, en una pequeña muestra del NLST y el LSS, los resultados mostraron que los participantes con más resultados anormales estaban más dispuestos a dejar de fumar, indicando además que los participantes menores de 64 años y con resultados negativos no mostraban tal predisposición (173).

En esta línea, existe la preocupación de que el cribado puede crear una falsa confianza en los fumadores tras resultados normales. Ostroff et al. publicaron datos sobre fumadores activos con resultados negativos en el cribado que tendían a dejar menos el tabaco, representando dichos hallazgos potenciales barreras a las intervenciones de deshabituación tabáquica (174). En un estudio cualitativo, Zeliadt et al, mostraron que casi todos los participantes

describieron percepciones falsas acerca del hábito tabáquico que se habían exacerbado debido a su participación en el cribado. Estas percepciones erróneas fueron desde la creencia de que el cribado ofrece la misma protección que dejar de fumar hasta el pensamiento de que un resultado negativo indica que su salud no se va a dañar por fumar (175). Estas percepciones podrían sugerir una motivación reducida para una deshabituación tabáquica en los fumadores importantes (165).

Por el contrario, en una muestra del *Mayo Lung Project* los participantes con resultados negativos no presentaron cambios en su hábito tabáquico (171, 176). A su vez, en un estudio posterior del IELCAP, Anderson et al. (177) no detectaron una menor abstinencia a largo plazo o una mayor tasa de recaídas a los 6 años de seguimiento entre los individuos participantes con resultados negativos en comparación con aquellos con un resultado positivo (sospechosos de cáncer pero sin diagnóstico del mismo). La mayoría del efecto de un resultado positivo sobre el hábito tabáquico se manifestaría en el período temprano del seguimiento, cuando el mayor número de cribados positivos nuevos se presentan, diluyéndose este efecto con el paso del tiempo. Un 7,7% de los participantes logró mantener una abstinencia prolongada (177).

Como predictores del uso del tabaco, una mayor edad y una historia más corta de uso del tabaco se han asociado con una mayor tasa de abstinencia del tabaco tras tres TCBD anuales, en fumadores activos (171). Ostroff et al, por el contrario, encontraron que tras el cribado la probabilidad de dejar de fumar disminuía con el aumento de la edad, debido a una posible disminución de la percepción de los beneficios de dejar de fumar. En el NELSON el análisis multivariante asoció tres variables a la abstinencia prolongada, la intención de deshabituación tabáquica al mes y a los 6 meses, un nivel educativo mayor y haber sido aleatorizado al grupo control (78).

En todo caso, se ha sugerido que el cribado es un buen momento para mejorar el hábito tabáquico (75, 78, 171, 173). A esta misma conclusión se llega en el *Mayo Lung Project* donde la tasa de abstinencia fue del 14% (176), siendo el único predictor de recaída el tiempo de abstinencia basal (a mayor tiempo menos recaídas). Estas tasas de recaídas son similares a aquellas demostradas por programas clínicos de deshabituación tabáquica (176). Datos parecidos se obtuvieron en el IELCAP, donde los ex fumadores de largo tiempo de abstinencia tuvieron muy pequeñas tasas de recaída (4,4%) a los 6 años de seguimiento. Al final del seguimiento no hubo diferencias significativas entre los participantes con resultados positivos y resultados negativos en el cribado, sugiriendo que el confort de un cribado negativo no sería un factor determinante en la abstinencia a largo plazo (177).

Los autores del NLST recomiendan integrar en el cribado el tratamiento para la deshabituación tabáquica, lo que a su vez reduciría costes (70). La intervención activa de los clínicos y la personalización de las comunicaciones de resultados para enfatizar la abstinencia, maximizaría la utilidad del cribado para los fumadores de alto riesgo de cáncer de pulmón y el compromiso de la atención primaria para promover la deshabituación tabáquica reduciría la carga de la enfermedad (52, 75, 76).

Es importante explorar cuál es el mejor tipo de intervención y el momento óptimo para el asesoramiento de deshabituación tabáquica (78). Aquellas intervenciones menos intensivas como el conocimiento de la existencia del cribado de cáncer de pulmón, los materiales de autoayuda, los recursos de Internet y las octavillas, ya sean personalizadas o generales no supusieron una diferencia significativa en el hábito tabáquico (76, 178, 179).

La información acerca de otros factores que pueden afectar al comportamiento tabáquico, tales como la participación previa en programas de deshabituación tabáquica, el uso de nicotina u otras terapias farmacológicas no se recogen en todos los estudios. Sería necesario comprender mucho mejor el proceso de una decisión tan compleja como dejar de fumar. Otras circunstancias a considerar serían las creencias en salud, la motivación para dejar de fumar, el riesgo percibido de desarrollar un cáncer de pulmón, la aparición de síntomas o la voluntad personal (171).

## 5.2.7 Posición de las sociedades científicas

Las recomendaciones de las principales sociedades científicas divergen a pesar de basarse en las mismas fuentes de evidencia.

Tras la publicación de los resultados del ECA NLST (87) las sociedades médicas americanas produjeron una serie de recomendaciones sobre el cribado de cáncer de pulmón, la mayoría favorables.

El Comité Consultor Estratégico de Cribado de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, publicó en 2014 una respuesta a las recomendaciones de la USPSTF (*U.S. Preventive Services Task Force*) en la que ponía de manifiesto que la implementación de un programa de cribado debería realizarse con las mejores prácticas en centros de excelencia con equipos multidisciplinares, y que la población diana debía ser revisada con los cambios demográficos a lo largo del tiempo, además de seguir investigando otros aspectos como el coste efectividad, la mejora de la clasificación de lesiones sospechosas, los biomarcadores, aspectos psicológicos

o la necesidad de incorporar la deshabituación tabáquica en la estrategia de cribado (109).

Un Comité de Cribado del *Cancer Council* de Australia publicó en 2015 un documento en el que establecen que en base a la evidencia actual no apoyan un programa de cribado de cáncer de pulmón en Australia, ni para la población general ni para poblaciones de alto riesgo, continuando con la evaluación y asesoramiento de nuevas evidencias que se desarrollen (180).

Por el contrario, a nivel europeo las recomendaciones no están todavía definidas ya que el grupo de trabajo de ECAs europeos (54) considera que todavía es pronto para la implantación del cribado con TCBD y que se debería esperar a los resultados finales de los principales estudios europeos previstos para el 2015-2016 (NELSON, DLCST, LUSI, DANTE, ITALUNG, MILD, UKLS).

En las tablas 23 y 24 se resumen las recomendaciones sobre cribado de pulmón de dichas sociedades.

**Tabla 23. Resumen de las recomendaciones emitidas por algunas de las Sociedades Americanas y Australia**

Organización y Año de recomendación	Grupos susceptibles de cribado	Nivel/ Categoría recomendación
<i>American Association for Thoracic Surgery.</i> 2012	55-79 años $\geq$ 30 paquetes-año	1
	50-79 años con 20 paquetes-año y comorbilidad adicional que aumente el riesgo de cáncer $\geq$ 5% en 5 años.	2
	Supervivientes de cáncer de pulmón con 4 años de vigilancia sin recurrencia	3
<i>American College of Chest Physicians and American Society of Clinical Oncology.</i> 2012	55-74 años $\geq$ 30 paquetes-año fumadores o ex-fumadores hasta hace 15 años	2B
<i>American Lung Association.</i> 2012	55-74 años $\geq$ 30 paquetes-año No historia de cáncer de pulmón	No disponible
<i>U.S. Preventive Services Task Force.</i> 2013	55-80 años $\geq$ 30 paquetes-año Fumadores o ex-fumadores hasta hace 15 años	B
<i>American Academy of Family Practice.</i> 2013	Insuficiente evidencia a favor/ en contra del cribado	1
<i>American College of Chest Physicians.</i> 2013	55-74 años $\geq$ 30 paquetes-año fumadores o ex-fumadores hasta hace 15 años	2B
<i>National Comprehensive Cancer Network.</i> 2015	55-74 años $\geq$ 30 paquetes-año fumadores o ex-fumadores hasta hace 15 años	1
	$\geq$ 50 años con $\geq$ 20 paquetes-año y un factor de riesgo adicional de cáncer de pulmón (salvo fumador pasivo)	2A
<i>American Cancer Society.</i> 2015	55-74 años $\geq$ 30 paquetes-año fumadores o ex-fumadores hasta hace 15 años relativo buen estado de salud.	No disponible
<i>Centers for Medicare and Medicaid Services.</i> 2015	55-77 años $\geq$ 30 paquetes-año fumadores o ex-fumadores hasta hace 15 años	No aplicable
<i>Cancer Council.</i> Australia.2015	No se recomienda hasta que haya más evidencia	No disponible
<i>Canadian Task Force on Preventive Health Care.</i> Canadá. 2016 *	55-74 años $\geq$ 30 paquetes-año fumadores o ex-fumadores hasta hace 15 años. Anual hasta 3 años consecutivos en centros especializados.	Recomendación débil. Evidencia de baja calidad**

1: la intervención es apropiada y la calidad alta; 2A: la intervención es apropiada y la calidad menor; 2B: la intervención es apropiada, el consenso y la calidad bajas; 3: desacuerdo y no evidencia; \* Recommendations on screening for lung cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *cmAJ*. 2016. Bajo revisión, en <http://www.cmaj.ca/content/early/2016/03/02/cmaj.151421.short>; \*\* metodología GRADE; Fuente: Adaptado de CDC (106) y ESR/ERS (12).

**Tabla 24. Resumen de las recomendaciones emitidas por algunas de las Sociedades Europeas**

Organización y Año de recomendación	Grupos susceptibles de cribado	Nivel/ Categoría recomendación
<i>European Society for Medical Oncology</i> 2013 (26, 99)	Dentro de ensayos clínicos o en centros especializados de alta capacidad con oncólogos experimentados y manejo multidisciplinario acompañado de programas de deshabituación tabáquica. No se recomienda ofrecer a nivel individual salvo que exista una petición por parte de un paciente. Necesaria más evidencia para una implementación poblacional a gran escala.	A
<i>Grupo Francés de Oncología Torácica y Grupo Francés de Oncología.</i> 2013 (107)	55-74 años $\geq$ 30 paquetes-año Recomendaciones a nivel individual, con recomendaciones para dejar de fumar.	No disponible
<i>Sociedad Española de Oncología Médica.</i> 2014 (108)	55-74 años $\geq$ 30 paquetes-año fumadores o ex-fumadores hasta hace 15 años Recomendaciones a nivel individual, reforzando el cese de hábito tabáquico. Equipos multidisciplinares.	A
<i>European Society of Radiology and European Respiratory Society.</i> 2015 (12)	55-80 años $\geq$ 30 paquetes-año fumadores o ex-fumadores hasta hace 15 años Sólo en programas de calidad, dentro de ensayos clínicos o en la práctica de rutina únicamente en centros certificados multidisciplinares.	No disponible

Fuente: elaboración propia.

### 5.3 Costes de la estrategia de cribados

Actualmente existen pocos datos disponibles para evaluar en profundidad la razón coste-efectividad del cribado del cáncer de pulmón con TCBD.

La vertiente americana considera que el cribado del cáncer de pulmón en pacientes de alto riesgo es coste-eficaz (181-184), basándose los modelos económicos principalmente en los resultados de eficacia del ensayo NLST, que observó una reducción de la mortalidad del 20%. Comparado con no cribar, el coste para obtener este beneficio sería de unos 1 631 \$ americanos por persona, proporcionando 0,0316 años de vida y 0,0201 QALYs suplementarios por persona. El correspondiente coste incremental (RCEI) sería de 52 000 \$ americanos por año de vida ganado (AVG) y de 81 000 \$ por QALY ganado (181). Sin embargo, este modelo sólo tuvo en cuenta 3 rondas de cribado y realizó tres asunciones importantes: que el cribado con TCBD no afecta a la mortalidad por causas distintas al cáncer de pulmón, que el exceso de

casos de cáncer detectados en el grupo TCBD con respecto a Rx se debe al sobrediagnóstico y que el cribado con Rx resulta ineficaz en la reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón comparado con no cribar. Al excluir del modelo estas asunciones, el análisis de sensibilidad mostró que el RCEI por QALY ganado se reducía sustancialmente (54 000 \$-62 000 \$) y aumentaba considerablemente al incluir el coste de la futura atención sanitaria de los supervivientes o al reducir la calidad de vida tras informar de un resultado positivo (superando los 100 000 \$)(181, 184). Por su parte, modelos económicos canadienses (182, 184) que tienen en cuenta los parámetros de rendimiento del NSLT y la duración completa recomendada del programa de cribado (unas 20 rondas) obtuvieron resultados similares y acordes con los del NLST: RCEI de 92 025 \$ - 74 000 \$ canadienses (equivalentes a 1 dólar americano en el momento del estudio) por QALY ganado y de 52 000 \$ por AVG ganado. En términos de impacto presupuestario calcula que para financiar el programa se necesitarían 11,6 millones de \$ el primer año, 106 millones de \$ en los 5 primeros años y posteriormente 30 millones de \$ al año (182).

Recientemente, se ha estimado el coste de la implementación del cribado del cáncer de pulmón en la población de alto riesgo beneficiaria del MEDICARE. Los criterios de elegibilidad reflejaron las recomendaciones de la *US Preventive Services Task Force*: fumadores y ex-fumadores de entre 55 y 80 años, con un historial de tabaquismo de  $\geq 30$  paquetes-año en los últimos 15 años, lo que representó aproximadamente el 10% de los beneficiarios de *MEDICARE* (4,9 millones de personas). El análisis mostró un coste de aproximadamente 18 452 \$ por año de vida ganado y un incremento en la esperanza de vida de unos 4 años, considerándolo sus autores una estrategia coste-eficaz que encaja perfectamente con el beneficio estándar de *MEDICARE* (183)). Se estimó que la implementación de este programa en el sistema *MEDICARE* supondría un incremento del gasto de 6 800 millones de dólares en 5 años (185).

A nivel europeo, se está a la espera de la publicación de los resultados de mortalidad de los diversos ensayos actualmente en marcha, disponiendo tan solo de un modelo económico que se basa en los resultados del ensayo danés (DLCST). Este modelo incluyó el coste del programa de cribado y el coste de la asistencia sanitaria primaria y especializada. Dicho estudio mostró que comparado con no cribar, el coste sanitario medio anual del cribado era 10 veces superior en el caso de los VP, y casi dos veces superior en el caso de los FP. Sin embargo, al excluir el coste del programa de cribado estas diferencias desaparecían, lo que indica que este exceso de costes se debería al programa de cribado en sí mismo (especialmente a los VP y FP) y no al mayor uso de la asistencia sanitaria (186).

Los datos disponibles sugieren que el cribado del cáncer de pulmón con TCBD únicamente en pacientes de alto riesgo estaría dentro del límite de ser coste-eficaz (181, 182, 184). Sin embargo, existe cierta inquietud sobre cómo mantener su coste-eficacia al realizar el programa fuera de las estrictas condiciones de un ensayo controlado (coste-efectivo) ya que existen numerosos factores que pueden alterar el valor del cribado a corto y largo plazo y su relación coste-eficacia, dependiendo de los datos y asunciones que realice el modelo y de como se implemente el programa en condiciones reales.

Con respecto a los antecedentes de tabaquismo, los modelos económicos generalmente utilizan en sus escenarios de referencia un consumo de 30 paquetes/año pero éste influye de forma inversa sobre la relación costo-efectividad incremental (RCEI por QALY ganado). Cambios en la tasa de participación modifican los años de vida ganados pero no la relación costo-efectividad incremental que sí es sensible a cambios en la tasa de adherencia (182, 184). Otros aspectos como la experiencia de los profesionales en la interpretación de los resultados o la estandarización de los protocolos de clasificación y/o tratamiento de los nódulos sospechosos no se han considerado en ningún modelo. Estos factores tienen el potencial de modificar el valor de la intervención ya que influyen directamente en el porcentaje de FP, ya de por sí bastante elevado, y en consecuencia en el posible sobrediagnóstico y sobretratamiento. Ésto se traduciría en un aumento del coste y del riesgo de complicaciones por requerir mayor frecuencia de tomografías, de pruebas diagnósticas invasivas y de la exposición de los pacientes a la radiación (38, 182). Tampoco se ha evaluado en profundidad el efecto del cribado en la deshabituación tabáquica o la inclusión de intervenciones de deshabituación tabáquica con el cribado, que se sugiere que mejora la relación costo-efectividad incremental entre un 20% y un 45% (184, 187) o las consecuencias a largo plazo de la exposición a la radiación ya que podría aumentar el riesgo de cáncer inducido por radiación.

# 6 Conclusiones finales

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas poblacionales de cribado (5)			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento Nivel evidencia
Enfermedad	¿Es la enfermedad a cribar un problema importante de salud?	En España el cáncer de pulmón es el segundo tumor más frecuente en hombres (326.5 casos por 100 000 habitantes) y el cuarto en las mujeres (255.2 casos por 100 000 habitantes). Se estima que en 2025 más de 34 000 personas padecerán cáncer de pulmón. Se trata de unos de los tumores con peor pronóstico. En términos de mortalidad, es la primera causa de muerte por cáncer en España (20,6%; 27,4% en hombres y 9,4% en mujeres), siendo en 2012 la edad media al fallecimiento los 69 y 66 años en hombres y mujeres respectivamente, y en términos de supervivencia, menos de un 11% de los pacientes sobreviven más de 5 años.	✓ 1
	¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?	Existen criterios y algoritmos diagnósticos bien definidos para el estadiaje y clasificación histopatológica de la enfermedad.	✓ 1
	¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?	La sospecha inicial dependerá generalmente de la edad del paciente, su exposición a factores de riesgo tales como el tabaco, contaminantes ambientales u ocupacionales. La sintomatología puede ser muy inespecífica (tos, astenia, dolor torácico) o inespecíficamente dependiendo ésta de la localización y extensión del tumor, lo que dificulta su diagnóstico precoz y hace que la mayoría de los pacientes sean diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad. Esta diversidad en la conducta biológica y evolución de estos tumores genera incertidumbre sobre la historia natural de la enfermedad. En primer lugar se llevarían a cabo pruebas no invasivas, de imagen (radiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética) y en función de los resultados se realizarían procedimientos invasivos (no quirúrgicos o quirúrgicos) para la clasificación y estadiaje de las lesiones sospechosas.	≈ 1
	¿Existe un período de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención?	En el cáncer de pulmón se cumple el mismo patrón evolutivo que el resto de neoplasias. La fase de exposición a factores de riesgo, como el tabaco, factores ocupacionales o ambientales puede ser más o menos larga dependiendo de la duración e intensidad de los mismos. Esta fase puede llegar a ser de más de veinte años. En base a los datos disponibles y analizados en esta revisión, el LDCT permite detectar en un alto porcentaje de casos el cáncer de pulmón en una fase precoz (presintomática) lo que permite aplicar un tratamiento potencialmente curativo, por lo que se considera que este criterio se cumple. En todo caso, habría que tener en cuenta que una proporción de casos (11% anual y 16% bienal) presentan una evolución agresiva a fases avanzadas de la enfermedad y por tanto un período de latencia menor (modelo dual de cáncer de pulmón).	✓ 1
	¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	La principal medida de prevención son los programas de deshabituación tabáquica, con un grado de implantación muy variable y un bajo porcentaje de éxito.	≈ 4

<b>Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas poblacionales de cribado (5)</b>			
	<b>Principios de cribado</b>	<b>Respuesta</b>	<b>Cumplimiento</b>
	¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	La prueba de cribado consiste en la obtención de imágenes de alta resolución de los pulmones, mediante tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TCBD). La realización de la prueba es sencilla y segura aunque existe controversia sobre el riesgo asociado a sucesivas exposiciones a radiación. La mayoría de los estudios proponen rondas de cribado anuales, aunque el único estudio con la potencia suficiente para detectar diferencias en la mortalidad entre cribar y no cribar estudia el intervalo de cribado bienal tras un primer intervalo anual. Además, se ha propuesto incrementar estos períodos en función del riesgo estimado de desarrollar cáncer de pulmón o de otras pruebas como biomarcadores.	✓
	¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	Según los datos analizados se observa una gran variabilidad entre los estudios, situándose la sensibilidad entre el 66 y el 94% y la especificidad entre el 77 y el 96% para el cribado anual. La proporción de falsos positivos (FP) fue mayor en los estudios americanos (23%) que en los europeos (16%), siendo estos más actuales. El valor predictivo positivo (VPP) está inversamente relacionado con el número de FP (3,7% en estudios americanos y 15% en los europeos). La información de los estudios es muy heterogénea y los resultados obtenidos se basan en estimaciones de un reducido número de estudios, por lo que deben de interpretarse con cautela. Asimismo, existe todavía incertidumbre sobre el protocolo radiológico óptimo. La tasa global de detección de cáncer para el conjunto de los estudios incluidos no superó el 4%, moviéndose entre el 2,3% y el 3,5%. Individualmente, la tasa de detección en la ronda basal fue próxima al 1%, disminuyendo en las de incidencia hasta el 0,35%.	≈
	¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	Para el conjunto de los estudios incluidos la participación inicial se situó alrededor del 98% manteniéndose un nivel de adherencia similar en las rondas de incidencia. Sin embargo, en una cohorte que abarca los últimos 10 años en un centro en España, esta adherencia fue próxima al 60%. Es preciso tener en cuenta que la participación en ensayos es voluntaria y los individuos suelen presentar una mayor predisposición que la población general. Que el TCBD sea una prueba sencilla y no invasiva sugiere que facilitaría esta participación y la aceptación, aunque en una menor proporción.	✓
	¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	La prueba de cribado es de tipo imagen diagnóstica y no genética.	-
			-

<b>Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas poblacionales de cribado (5)</b>				
	<b>Principios de cribado</b>	<b>Respuesta</b>	<b>Cumplimiento</b>	
	<p>¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?</p> <p>¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?</p>	<p>A pesar de la existencia de un cierto consenso en el proceso de evaluación diagnóstica, la multitud de pruebas tanto invasivas como no invasivas disponibles para estudiar las alteraciones sospechosas en el TCBD favorecen la variabilidad de la práctica clínica.</p> <p>Las opciones de tratamiento del cáncer de pulmón están ampliamente estudiadas y avaladas por numerosas sociedades científicas. El tratamiento comprende la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, administradas solas o en combinación, dependiendo del estadio del cáncer, la tipología celular, el grado de diseminación y el estado del paciente. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica recomienda además la reestadificación tras tratamiento de inducción para valorar nuevas opciones terapéuticas.</p>	<p>≈</p> <p>✓</p>	<p>2</p> <p>1</p>
<b>Diagnóstico de confirmación y tratamiento</b>	<p>¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud?</p>	<p>Está demostrado que el tabaco aumenta el riesgo de todos los tipos histológicos del cáncer de pulmón. La intervención preventiva más eficaz es la deshabitación tabáquica, que disminuye el riesgo de cáncer de pulmón a medida que aumenta el tiempo de abstinencia, no equiparándose a los nunca fumadores. En la práctica, la adherencia a los programas de deshabitación es baja, con lo que la efectividad de la medida se ve mermada.</p> <p>El tratamiento en las fases precoces de la enfermedad es lo que más aumenta la supervivencia, siendo la cirugía (asociada o no a quimioterapia adyuvante) la principal herramienta terapéutica.</p>	<p>✓</p>	<p>2</p>
<b>Programa de cribado</b>	<p>¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?</p>	<p>Los principales servicios implicados en el proceso diagnóstico y terapéutico en el cáncer de pulmón son Neumología, Radiología, Cirugía Torácica y Oncología (Médica, Radioterápica). Tras la confirmación diagnóstica y en función del estadio del cáncer, se decide un abordaje curativo (cirugía y/o quimioterapia o radioterapia) o paliativo (quimioterapia y/o radioterapia). En este último caso el Servicio de Oncología establece cual es la línea a seguir. Otros servicios como Atención Primaria y Cuidados Paliativos participan a su vez en los cuidados del paciente.</p> <p>En base a los resultados analizados no se han encontrado diferencias ni en la mortalidad específica por cáncer de pulmón ni en la mortalidad global entre cribado con TCBD y no cribado. Hay que interpretar estos datos con cautela ya que actualmente existe un ECA cuyo seguimiento no ha finalizado todavía, y que posee la calidad y potencia estadística suficiente para detectar estas posibles diferencias.</p> <p>Solo existe evidencia de suficiente calidad sobre la eficacia del TCBD en el caso de su comparación con RxT.</p> <p>No existe suficiente evidencia en cuanto a la reducción de morbilidad.</p>	<p>✓</p> <p>≈</p>	<p>-</p> <p>2</p>

<b>Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas poblacionales de cribado (5)</b>		<b>Cumplimiento</b>	<b>Nivel evidencia</b>
<b>Principios de cribado</b>	<b>Respuesta</b>		
¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?	Según los datos analizados, el único beneficio en la mortalidad se ha demostrado cuando se compara el cribado con TCBD con el cribado con RxT, con un número de complicaciones proporcional a las que ocurren en la población general. En términos absolutos existe un mayor número de evaluaciones diagnósticas con los riesgos que ello conlleva. En el caso de los datos analizados en aquellos ensayos cuyo comparador es el no cribar, los beneficios sobre la mortalidad no se demuestran, y la seguridad está medida de forma muy heterogénea, lo que dificulta la evaluación de los potenciales riesgos. El número de pacientes necesarios a cribar para evitar una muerte por cáncer de pulmón se ha calculado en el NLST, donde este NNC fue de 320 pacientes para evitar una muerte por cáncer de pulmón. Este número parece estar en relación también con la edad, habiéndose estimado que el número necesario a cribar (NNC) para evitar una muerte por cáncer de pulmón sería de 245 en >65 años y de 364 en <65 años.	≈	2
¿Cuál es la población diana definida?	Población fumadora cuyo rango de edad ronda entre los 50 y 80 años aproximadamente (según datos de la literatura analizada) cuyo consumo de tabaco partiera de unos 20 cigarrillos diarios durante 20 años (20 paquetes-año, <i>cálculo según número de cigarrillos que fuma al día multiplicado por número de años que lleva fumando, y dividido entre 20</i> ) o ex fumadores con menos de 10 años de abstinencia y que hubiesen tenido este nivel de consumo.	✓	2
¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	Existen evaluaciones económicas basadas en el ensayo que compara LDCT con RxT, el único con reducción de mortalidad.	X	-
El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	Existe controversia sobre si implementar un programa de cribado de cáncer de pulmón con TCBD. La corriente americana apoya un programa de cribado basado en los criterios del ensayo NLST, con evidencia de reducción de mortalidad específica y global frente al cribado con radiografía de tórax. Por otra parte la corriente europea y australiana no han emitido recomendaciones definitivas, considerando que la evidencia de una reducción de mortalidad en la población fumadora, frente a no realizar cribado todavía ha de demostrarse con los ensayos actualmente en marcha. Aspectos como el intervalo y duración del cribado, el coste efectividad, la mejora de la clasificación de lesiones sospechosas, posibles biomarcadores, aspectos psicológicos o la necesidad de incorporar la deshabituación tabáquica en la estrategia de cribado necesitan una mayor concreción. Los aspectos éticos sobre un programa de estas características se han abordado, generalmente desde el punto de vista de la población diana (balance riesgos/beneficios para el paciente que participa en el cribado).	✓	-

Programa de cribado

### Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas poblacionales de cribado (5)

	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel evidencia
	¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	<p>Los principales resultados de un programa de cribado son los relativos a la reducción de la carga de la enfermedad (disminución de la mortalidad y morbilidad y aumento de la supervivencia y calidad de vida de las personas afectas), que son medibles a partir del seguimiento de los pacientes. Para ello es imprescindible contar con aplicaciones informáticas específicas, compuestas de bases de datos relacionadas, que permitan la grabación de los datos administrativos y de las pruebas de laboratorio y el análisis de los resultados del programa. Ello permitirá evaluar si las actividades o procesos desarrollados se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Además, esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones.</p>	=	-
Programa de cribado	¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	<p>A la hora de implementar un programa de cribado de estas características es necesario precisar aspectos clave como la población diana, la duración del cribado o los protocolos de actuación.</p> <p>El programa de cribado con TCBD implica la participación de varios servicios médico-quirúrgicos y de salud pública en toda la estrategia, que incluye tanto las pruebas anuales o bienales de TC como los procesos diagnósticos que conlleva un resultado positivo. En el caso de estas lesiones sospechosas (los falsos positivos pueden suponer hasta el 16% de los participantes en la primera prueba y un 5% anual) se requiere un trabajo de evaluación diagnóstica que va desde repetición del TC u otras pruebas de imagen hasta procedimientos invasivos que precisan servicios quirúrgicos con experiencia. El abordaje terapéutico también se vería afectado, ya que se espera un mayor número de cánceres de pulmón diagnosticados en estado temprano, lo que aumenta a su vez el número de tratamientos quirúrgicos aplicados. Todo ello conlleva unos aspectos organizativos y de coordinación de diversas especialidades, cuya interferencia con la asistencia médica habitual está por determinar. La factibilidad dependerá en gran medida tanto de la aceptación y adherencia a un hipotético programa de cribado como a los recursos y costes que éste suponga. Sería necesaria una evaluación económica de tal estrategia de cribado.</p>	=	-

Fuente: elaboración propia. ú: cumple el criterio; X: no cumple el criterio; =: lo cumple parcialmente; -: no aplicable. Evidencia según la escala Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence" (199).



## 7 Bibliografía

- 1 GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Prediction [Base de datos en internet]. [citado ago 2015]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/burden\\_sel.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx).
- 2 OMS. Nota descriptiva n.º 297; 2015 [actualizado feb 2015; citado ago 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
- 3 Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:385. PubMed PMID: 22943444.
- 4 Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 [Base de datos en internet]. Instituto Nacional de Estadística; [citado ago 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p419&file=inebase&L=0>.
- 5 Ministerio de Sanidad y Política Social. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública [Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010 [citado ago 2015]. Disponible en: [http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado\\_poblacional.pdf](http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf).
- 6 Collaborators GBoDS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a Systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(9995):p743-800.
- 7 Las cifras del cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2014.
- 8 EUCAN National Estimates. European Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer [Base de datos en internet]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=724>.
- 9 OECD.Stat. Health Status: Cancer [Base de datos en internet]. OECD; [citado ago 2015]. Disponible en: [http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH\\_STAT#](http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#).

- 10 Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. REDECAN; 2014.
- 11 World Health Organization. Estimates for 2000-2012. Health statistics and information systems. Geneva: WHO; 2014 [citado ago 2015]. Disponible en: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html#](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html#).
- 12 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(1):28-39. PubMed PMID: 25929956.
- 13 Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII). Servidores interactivos de información epidemiológica. Ariadna: Mortalidad por cáncer y otras causas. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología [Base de datos en internet]. [citado ago 2015]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>.
- 14 Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) [Base de datos en internet]. [citado ago 2015]. Disponible en: [www.healthdata.org/gbd/data-visualizations](http://www.healthdata.org/gbd/data-visualizations).
- 15 De la Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology and prevention. Clin Chest Med. 2011;32(4).
- 16 Alonso-Gordo JM. Tabaco y cáncer. En: Becoña E (Coord) Libro blanco de prevención del tabaquismo. Barcelona: Glosa Ediciones, 1998; 57-78.
- 17 Lim SS, Et. a. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2224-60.
- 18 The Cancer Atlas. Risk Factors [Base de datos en internet]. [citado ago 2015]. Disponible en: <http://canceratlas.cancer.org/risk-factors/>.
- 19 WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2015.
- 20 Gutiérrez-Abejóna E, Rejas-Gutiérrez J, Criado-Espejelc P, Campo-Ortega EP, Breñas-Villalónay MT, Martín-Sobrino N. Impacto del

- consumo de tabaco sobre la mortalidad en España en el año 2012. *Med Clin (Barc.)*. 2015; 145(12):520-5.
- 21 Driscoll T, Imel Nelson D, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med*. 2005;48 (419-431).
  - 22 Travis WD. Pathology of Lung Cancer. *Clin Chest Med*. 2011;32:669-92.
  - 23 Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, Van Beek EJ. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol*. 2012;4(4):128-34.
  - 24 Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Portae R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(9):454-65.
  - 25 Guías de práctica clínica en cancro de pulmón e mesotelioma. Grupo Galego de Cancro de Pulmón (GGCP). Sociedade Oncolóxica de Galicia (SOG) e Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria (SOGAPAR); 2013.
  - 26 Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 (Supplement 6):vi89-vi98.
  - 27 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet et Marie-Christine Paquin. Québec: INESSS et GEOQ; 2014.
  - 28 D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol*. 2010;21(Supplement 5):v116-v9.
  - 29 Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 ((Supplement 6)):vi99-vi105.

- 30 Sozzi G, Roz L, Conte D, Mariani L, Andriani F, Lo Vullo S. Plasma DNA Quantification in Lung Cancer Computed Tomography Screening Five-Year Results of a Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:69-74.
- 31 Díaz-Rubio R. Coordinador. Estrategia en cáncer de pulmón del sistema nacional de salud [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006 [citado ago 2015] Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/estratcancersns.pdf>.
- 32 Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: A systematic review. *JAMA*. 2012;307(22):2418-29.
- 33 Sozzi G, Boeri M. Potential biomarkers for lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3(3):139-48.
- 34 Sozzi G, Boeri M, Rossi M, Verri C, Suatoni P, Bravi F, et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):768-73. PubMed PMID: 24419137.
- 35 Iorio MV, Croce cm. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med*. 2012 Mar;4(3):143-59.
- 36 Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004;140(9):740-53. PubMed PMID: 15126259.
- 37 Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):330-8. PubMed PMID: 24378917.
- 38 Manser R, Lethaby A, Irving Louis B, Stone C, Byrnes G, Abramson Michael J, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (6) Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001991.pub3/abstract>.
- 39 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(9173):99-105.

- 40 Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Smith JP. Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):246-52. PubMed PMID: 23420233.
- 41 Henschke CI, Yankelevitz D, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1763-71.
- 42 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). [Spanish]. *Archivos de Bronconeumologia.* 2015;51(4):169-76.
- 43 The GRADE working group. GRADE guidelines - best practices using the GRADE framework [Internet]; 2013 [citado Septiembre 2015]. Disponible en: [http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE\\_series.htm](http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm).
- 44 Cerdá Mota T, Ascunce Elizaga N (coords.). Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006 (3.ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología). 2006.
- 45 Horeweg N, van Klaveren RJ, Groen HJM, La mmers JWJ, Weenink C, Nackaerts K, et al. Blinded and uniform cause of death verification in a lung cancer CT screening trial. *Lung Cancer.* 2012;77(3):522-5.
- 46 Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6. (42)
- 47 Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, version 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [citado sept 2015]. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
- 48 Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing su mmary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):158-72.
- 49 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 US Preventive services task force

- reco mmendation. *Ann Intern Med.* 2013;159(6):411-20. PubMed PMID: 23897166.
- 50 Seigneurin A, Field JK, Gachet A, Duffy SW. A systematic review of the characteristics associated with recall rates, detection rates and positive predictive values of computed tomography screening for lung cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(4):781-91. PubMed PMID: 24297084.
  - 51 Ta mmemagi MC, Lam S. Screening for lung cancer using low dose computed tomography. *BMJ.* 2014;348:g2253. PubMed PMID: 24865600.
  - 52 Slatore CG, Baumann C, Pappas M, Humphrey LL. Smoking behaviors among patients receiving computed tomography for lung cancer screening. Systematic review in support of the U.S. preventive services task force. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):619-27. PubMed PMID: 24701999.
  - 53 Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, Humphrey LL. Patient-centered outcomes among lung cancer screening recipients with computed tomography: a systematic review. *J Thorac Oncol.* 2014;9(7):927-34. PubMed PMID: 24922011.
  - 54 Field JK, Van Klaveren R, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N, et al. European Randomized Lung Cancer Screening Trials: Post NLST. *J Surg Oncol.* 2013. 108:280-6.
  - 55 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(10):920-31. PubMed PMID: 24004119.
  - 56 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(21):1980-91. PubMed PMID: 23697514.
  - 57 Yousaf-Khan U, Horeweg N, Van der Aalst C, ten Haaf K, Oudkerk M, de Koning H. Baseline Characteristics and Mortality Outcomes of Control Group Participants and Eligible Non-Responders in the NELSON Lung Cancer Screening Study. *J Thorac Oncol.* 2015;10:747-53.
  - 58 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):9-15. PubMed PMID: 15603850.

- 59 Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tamemagi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA internal medicine*. 2014;174(2):269-74. PubMed PMID: 24322569.
- 60 Duffy SW, Field JK, Allgood PC, Seigneurin A. Translation of research results to simple estimates of the likely effect of a lung cancer screening programme in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1834-40. PubMed PMID: 24525696.
- 61 Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, Brambilla G, Angeli E, Aranzulla G, Chiti A, Scorsetti M, Navarria P, Cavina R, Ciccarelli M, Roncalli M, Destro A, Bottoni E, Voulaz E, Errico V, Ferraroli G, Finocchiaro G, Toschi L, Santoro A, Alloisio M; DANTE Study Group. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1166-75. PubMed PMID: 25760561.
- 62 Infante M, Chiesa G, Solomon D, Morengi E, Passera E, Lutman FR, et al. Surgical procedures in the DANTE trial, a randomized study of lung cancer early detection with spiral computed tomography: comparative analysis in the screening and control arm. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):327-35. PubMed PMID: 21178639.
- 63 van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.
- 64 Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer*. 2014;120(21):3401-9. PubMed PMID: 25065710.
- 65 Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer*. 2015;87(1):65-72.
- 66 Hestbech MS, Siersma V, Dirksen A, Pedersen JH, Brodersen J. Participation bias in a randomised trial of screening for lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;73(3):325-31. PubMed PMID: 21324544.

- 67 Kaerlev L, Iachina M, Pedersen JH, Green A, Norgard BM. CT-Screening for lung cancer does not increase the use of anxiolytic or antidepressant medication. *BMC Cancer*. 2012;12(188).
- 68 Van Den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Scholten ET, Van Klaveren RJ, De Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: The NELSON trial. *Eur Respir J*. 2011;38(1):154-61.
- 69 Van Den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Van Klaveren RJ, De Koning HJ. Informed decision making does not affect health-related quality of life in lung cancer screening (NELSON trial). *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3300-6.
- 70 Park ER, Gareen IF, Jain A, Ostroff JS, Duan F, Sicks JD, et al. Examining whether lung screening changes risk perceptions: National Lung Screening Trial participants at 1-year follow-up. *Cancer*. 2013;119(7):1306-13. PubMed PMID: 23280348.
- 71 Hahn EJ, Rayens MK, Hopenhayn C, Christian WJ. Perceived risk and interest in screening for lung cancer among current and former smokers. *Res Nurs Health* 2006;29:359–70.
- 72 Schnoll RA, Bradley P, Miller SM, Unger M, Babb J, Cornfeld M. Psychological issues related to the use of spiral CT for lung cancer early detection. *Lung Cancer*. 2003;39(3):315-25. PubMed PMID: 12609570.
- 73 Bunge EM, van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, van Klaveren RJ, de Koning HJ. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):385-90.
- 74 Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax*. 2009;64(5):388-92. PubMed PMID: 19052048.
- 75 Park ER, Gareen IF, Japuntich S, Lennes I, Hyland K, DeMello S, et al. Primary Care Provider-Delivered Smoking Cessation Interventions and Smoking Cessation Among Participants in the National Lung Screening Trial. *JAMA internal medicine*. 2015;175(9):1509-16. PubMed PMID: 26076313.
- 76 Thompson DN, Barrett RA, Deonarine A, Williams CD, White-Coleman D, Thomas A, et al. The effect of lung cancer screening awareness on

- smoking behavior among U.S. adults. *Cancer Res. Conference: 103rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR. 2012;72(8 SUPPL. 1).*
- 77 Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Thomsen LH, Dossing M, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax. 2014;69(6):574-9. PubMed PMID: 24443174.*
- 78 van der Aalst cm, van der Bergh KAM, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the DutchBelgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax 2010;65:600-5.*
- 79 Hyun Lee H, SW U. Probability of lung cancer based on the size threshold and volume-doubling time for lung nodules detected in low-dose CT screening. *Ann Transl Med. 2015;3(2):21.*
- 80 Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology. 2011;258(1):243-53. PubMed PMID: 21045183.*
- 81 Zhao YR, Xie X, De Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging. 2011;11(SPEC. ISS. A):S79-S84.*
- 82 Wille mm, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med. 2015. PubMed PMID: 26485620.*
- 83 Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: Results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J Thorac Oncol. 2015;10(6):890-6.*
- 84 Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev. 2012;21(3):308-15. PubMed PMID: 22465911.*
- 85 Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. 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(1):114-21. PubMed PMID: 15249451.
- 86 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(3):355-63. PubMed PMID: 17936405.
- 87 Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
- 88 Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi 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(7):866-75. PubMed PMID: 23612465.
- 89 van der Aalst cm, van Iersel CA, van Klaveren RJ, Frenken FJM, Fracheboud J, Otto SJ, et al. Generalisability of the results of the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer CT screening trial (NELSON): Does self-selection play a role? *Lung Cancer*. 2012;77(1):51-7.
- 90 Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, Gareen IF, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(23):1771-9. PubMed PMID: 21119104.
- 91 Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer*. 2013;119(22):3976-83. PubMed PMID: 24037918.
- 92 Crowell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(8):505-12, W176-80. PubMed PMID: 20404381.
- 93 Bassler D, Briel M, V.M. M, Lane M, Glasziou P, Zhou QH. Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA*. 2010;303(12):1180-7.

- 94 Mortani Barbosa EJ. Lung Cancer Screening Overdiagnosis. Reports of Overdiagnosis in Screening for Lung Cancer Are Grossly Exaggerated. *Acad Radiol*. 2015;22(8):976-82.
- 95 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*. 2006;120(4):868-74.
- 96 Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst cm, Weenink C, Lammers JW, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1342-50. PubMed PMID: 25282284.
- 97 Saghir Z, Ashraf H, Dirksen A, Brodersen J, Pedersen JH. Contamination during 4 years of annual CT screening in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Lung Cancer*. 2011;71(3):323-7. PubMed PMID: 20619924.
- 98 Baecke E, de Koning HJ, Otto SJ, van Iersel C, van Klaveren RJ. Limited contamination in the Dutch–Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). *Lung Cancer* 2010;69:66-70.
- 99 Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25:1462-74.
- 100 Bach P, Gould MK. When the Average Applies to No One: Personalized Decision Making About Potential Benefits of Lung Cancer Screening. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):571-3.
- 101 Pinsky PF, Kramer BS. Lung Cancer Risk and Demographic Characteristics of Current 20-29 Pack-year Smokers: Implications for Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11). PubMed PMID: 26483244.
- 102 Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(1):33-8. PubMed PMID: 22710039.

- 103 Kanodra NM, Silvestri GA, Tanner NT. Screening and early detection efforts in lung cancer. *Cancer*. 2015;121(9):1347-56. PubMed PMID: 25641734.
- 104 Marcus MW, Raji OY, Field JK. Lung cancer screening: identifying the high risk cohort. *J Thorac Dis*. 2015;7(Suppl 2):S156-62. PubMed PMID: 25984362.
- 105 Field JK, Oudkerk M, Pedersen JH, Duffy SW. Prospects for population screening and diagnosis of lung cancer. *Lancet*. 2013;382:732-41.
- 106 Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: CDC; [citado 15 dic 2015]. Lung Cancer Screening Guidelines and Recommendations [Aprox 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/cancer/lung/pdf/guidelines.pdf>.
- 107 Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Menecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol*. 2013;24(3):586-97. PubMed PMID: 23136229.
- 108 Segura PP, Fombella JPB, Lorenzo BP, Martín MR, Lopez PG. SEOM guide to primary and secondary prevention of cancer: 2014. *Clin Transl Oncol* 2014;16:1072-8.
- 109 Field JK, Aberle D, Altorki N, Baldwin DR, Dresler C, Duffy SW, et al. The International Association Study Lung Cancer (IASLC) Strategic Screening Advisory Committee (SSAC) Response to the USPSTF Recommendations. *J Thorac Oncol*. 2014;9:141-3.
- 110 Church TR. Chest Radiography as the Comparison for Spiral CT in the National Lung Screening Trial. *Academic radiology*. 2003;10:713-5.
- 111 Gohagan JK, Prorok PC, Greenwald P, Kramer BS. The PLCO Cancer Screening Trial: Background, Goals, Organization, Operations, Results. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10:173-80.
- 112 Oken mm, Marcus PM, Hu P, Beck TM, Hocking W, Kvale PA, et al. Baseline Chest Radiograph for Lung Cancer Detection in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1832 - 9.

- 113 Oken mm, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306(17):1865-73. PubMed PMID: 22031728.
- 114 Hocking WG, Hu P, Oken mm, Winslow SD, Kvale PA, Prorok PC, et al. Lung Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:722-31.
- 115 Reich JM, Kim JS. The national lung screening trial premise of NULL and chest radiography equivalence is open to question. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(2):278-9.
- 116 Church TR. Response to “the national lung screening trial premise of null and chest radiography equivalence is open to question”. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(2):280.
- 117 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(5):608-14. PubMed PMID: 19357536.
- 118 Becker N, Motsch E, Gross ML, 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(9):1475-86. PubMed PMID: 22526165.
- 119 Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi 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(1):34-40. PubMed PMID: 18723240.
- 120 Mazzone P, Powell CA, Arenberg D, Bach P, Detterbeck F, Gould MK, et al. Components necessary for high-quality lung cancer screening: American college of chest physicians and American thoracic society policy statement. *Chest*. 2015;147(2):295-303.
- 121 Ruano-Ravina A, Perez Rios M, Fernandez-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(4):158-65. PubMed PMID: 23317766.

- 122 Henschke CI, Yankelevitz DF, McCauley DI, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP. Guidelines for the use of spiral computed tomography in screening for lung cancer. *Eur Respir J.* 2003;21(Suppl. 39):45s-51s.
- 123 Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006;54:177-84.
- 124 Rzyman W, Dziedzic R, Jelitto-Gorska M, Biadacz I, Ksiazek J, Siebert J, et al. Results of an open-access lung cancer screening program with low-dose computed tomography: The Gdansk experience. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(4):232-9.
- 125 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(1):259-65. PubMed PMID: 15695622.
- 126 McWilliams A, Ta mmemagi MC, Mayo J, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. *N Engl J Med.* 2013;369:910-9.
- 127 Gierada DS, Pilgram TK, Ford M, Fagerstrom RM, Church TR, Nath H, et al. Lung cancer: Interobserver agreement on interpretation of pulmonary findings at low-dose CT screening. *Radiology.* 2008;246(1):265-72.
- 128 Wormanns D, Ludwig K, Beyer F, Heindel W, Diederich S. Detection of pulmonary nodules at multirow-detector CT: effectiveness of double reading to improve sensitivity at standard-dose and low-dose chest CT. *Eur Radiol.* 2005;15:14-22.
- 129 Zhao Y, De Bock GH, Vliegenthart R, Van Klaveren RJ, Wang Y, Bogoni L, et al. Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: Comparison with double reading by nodule volume. *Eur Radiol.* 2012;22(10):2076-84.
- 130 Marten K, Auer F, Schmidt S, Kohl G, Ru mmeny EJ, Engelke C. Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. *Eur Radiol.* 2006;16:781-90.
- 131 van Riel SJ, Sánchez CI, Bankier AA, Naidich DP, Verschakelen J, Scholten ET, et al. Observer Variability for Classification of Pulmonary Nodules on Low-Dose CT Images and Its Effect on Nodule Management. *Radiology.* 2015;277(3).

- 132 Field JK, Smith RA, Aberle D, Oudkerk M, Baldwin DR, Yankelevitz D, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 Report. *J Thorac Oncol.* 2012;7:10-9.
- 133 Prasad V, Lenzer J, Newman DH. Why cancer screening has never been shown to “save lives” — and what we can do about it. *BMJ.* 2016;352:h6080.
- 134 Nair A, Hansell DM. European and North American lung cancer screening experience and implications for pulmonary nodule management. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2445-54. PubMed PMID: 21830100.
- 135 Foy M, Yip R, Chen X, Kimmelman M, Gorlova OY, Henschke CI. Modeling the mortality reduction due to computed tomography screening for lung cancer. *Cancer.* 2011;117(12):2703-8.
- 136 Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(1):19-33. PubMed PMID: 25369325.
- 137 Pinsky PF, Berg CD. Applying the National Lung Screening Trial eligibility criteria to the US population: what percent of the population and of incident lung cancers would be covered? *J Med Screen.* 2012;19(3):154-6. PubMed PMID: 23060474.
- 138 Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA.* 2007;297(9):953-61. PubMed PMID: 17341709.
- 139 Pastorino U. Lung cancer screening. *Br J Cancer.* 2010;102(12):1681-6. PubMed PMID: 20424610.
- 140 Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, Yip R, DeLancey JO, Foy M. Assessment of lung-cancer mortality reduction from CT Screening. *Lung Cancer.* 2011;71(3):328-32.
- 141 Thornquist MD, Omenn GS, Goodman GE, Grizzle JE, Rosenstock L, Barnhart S, et al. Statistical design and monitoring of the Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET). *Control Clin Trials.* 1993;14:308–24.
- 142 Flanders WD, Lally CA, Zhu BP, Henley SJ, Thun MJ. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from Cancer Prevention Study II. *Cancer Res.* 2003;63:6556–62.

- 143 Celli BR, Cote C, Marin JM, Casanova C, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise performance (BODE) index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005e12.
- 144 de-Torres JP, Casanova C, Marín JM, Zagaceta J, Alcaide AB, Seijo LM. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: A pilot study. *Respiratory Medicine*. 2013;107(702-707).
- 145 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(5):445-53. PubMed PMID: 19520905.
- 146 Deppen SA, Grogan EL. Using Clinical Risk Models for Lung Nodule Classification. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;27(1):30-5.
- 147 Gopal M, Abdullah SE, Grady JJ, Goodwin JS. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. *J Thorac Oncol*. 2010;5(8):1233-9. PubMed PMID: 20548246.
- 148 Petersen RH, Hansen HJ, Dirksen A, Pedersen JH. Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Oncol*. 2012;7(6):1026-31. PubMed PMID: 22588154.
- 149 Sánchez M. Cribado del cáncer de pulmón. *Radiología*. 2014;56(5):385-9.
- 150 Bach P. Overdiagnosis in lung cancer: different perspectives, definitions, implications. *Thorax*. 2008;63(4):298-300.
- 151 Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. *BMJ*. 2015;350:g7773.
- 152 Jha S. Thinking Beyond the Treatment Effect in Screening for Lung Cancer. *Acad Radiol*. 2015;22(8):983-4.
- 153 Reich JM, Kim JS. Quantification and consequences of lung cancer CT overdiagnosis. *Lung Cancer*. 2015;87(2):96-7.
- 154 Young RP, Duan F, Chiles C, Hopkins RJ, Gamble GD, Greco EM, Gatsonis C, Aberle D. Airflow Limitation and Histology Shift in the

- National Lung Screening Trial. The NLST-ACRIN Cohort Substudy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(9):1060-7. PubMed PMID: 26199983.
- 155 Young RP, Hopkins RJ. Mortality reduction, overdiagnosis, and the benefit-to-harm ratio of computed tomography screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(3):398-9.
- 156 Infante M, Cavuto S. Reply to Mortality reduction, overdiagnosis, and the benefit-to-harm ratio of computed tomography screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(3):399-0.
- 157 Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray mm, Wu X, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR. American journal of roentgenology* [Internet]. 2011; (5):[1165-9 pp.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/105/CN-00805105/frame.html>.
- 158 Mascalchi M, Mazzoni LN, Falchini M, Belli G, Picozzi G, Merlini V, et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. *Br J Radiol.* 2012;85(1016):1134-9. PubMed PMID: 21976631.
- 159 McCunney RJ. Should radiation dose from CT scans be a factor in patient care? Yes. *Chest.* 2015;147(4):872-4.
- 160 Brenner DJ. Radiation Risks Potentially Associated with Low-Dose CT Screening of Adult Smokers for Lung Cancer. *Radiology.* 2004;231(2):440-5.
- 161 McCunney RJ, Li J. Radiation risks in lung cancer screening programs: a comparison with nuclear industry workers and atomic bomb survivors. *Chest.* 2014;145(3):618-24. PubMed PMID: 24590022.
- 162 Doss M. Should radiation dose from CT scans be a factor in patient care? No. *Chest.* 2015;147(4):874-7.
- 163 Doss M. Radiation doses from radiological imaging do not increase the risk of cancer. *Br J Radiol.* 2014;87:20140085.
- 164 DeFrank JT, Barclay C, Sheridan S, Brewer NT, Gilliam M, Moon AM, et al. The Psychological Harms of Screening: the Evidence We Have Versus the Evidence We Need. *J Gen Intern Med.* 2014;30(2):242-8.

- 165 Harris RP. The psychological effects of lung cancer screening on heavysmokers another reason for concern. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(9):1537-8.
- 166 Brodersen J, McKenna SP, Doward LC, Thorsen H. Measuring the psychosocial consequences of screening. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:3.
- 167 Hafslund B, Espehaug B, Nortvedt MW. Effects of false-positive results in a breast screening program on anxiety, depression and health-related quality of life. *Cancer Nurs*. 2012;35:E26-E34.
- 168 Van Den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Th Scholten E, Prokop M, De Koning HJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer*. 2010;102(1):27-34.
- 169 Byrne mm, Weissfeld J, Roberts MS. Anxiety, fear of cancer, and perceived risk of cancer following lung cancer screening. *Medical Decision Making*. 2008;28(6):917-25.
- 170 Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' Expectations of the Benefits and Harms of Treatments, Screening, and Tests. A Systematic Review. *JAMA internal medicine*. 2015;175(2):274-86.
- 171 Townsend CO, Clark mm, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. *Cancer*. 2005;103(10):2154-62. PubMed PMID: 15825210.
- 172 Styn MA, Land SR, Perkins KA, Wilson DO, Romkes M, Weissfeld JL. Smoking behavior 1 year after computed tomography screening for lung cancer: Effect of physician referral for abnormal CT findings. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(12):3484-9.
- 173 Taylor KL, Sanderson Cox L, Zinckea N, Mehta L, McGuirea C, Gelmanna E. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Lung Cancer*. 2007;56:125-34.
- 174 Ostroff JS, Buckshee N, Mancuso CA, Yankelevitz DF, Henschke CI. Smoking cessation following CT screening for early detection of lung cancer. *Prev Med*. 2001;33(6):613-21. PubMed PMID: 11716658.

- 175 Zeliadt SB, Heffner JL, Sayre G, Klein DE, Simons C, Williams J, et al. Attitudes and Perceptions About Smoking Cessation in the Context of Lung Cancer Screening JAMA internal medicine. 2015;175(9):1530-7.
- 176 Cox LS, Clark mm, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Change in smoking status after spiral chest computed tomography scan screening. Cancer. 2003;98(11):2495-501. PubMed PMID: 14635086.
- 177 Anderson cm, Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Ostroff JS, Burns DM. Smoking cessation and relapse during a lung cancer screening program. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(12):3476-83.
- 178 Clark mm, Cox LS, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Effectiveness of smoking cessation self-help materials in a lung cancer screening population. Lung Cancer. 2004;44(1):13-21. PubMed PMID: 15013579.
- 179 van der Aalst cm, de Koning HJ, van den Bergh KAM, Willemsend MC, van Klaveren RJ. The effectiveness of a computer-tailored smoking cessation intervention for participants in lung cancer screening: A randomised controlled trial. Lung Cancer. 2012;76 204- 10.
- 180 Position Statement: Lung Cancer Screening using Low-Dose Computed Tomography. Standing Co mmittee on Screening. Cancer Australia. 2015.
- 181 Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. N Engl J Med. 2014;371(19):1793-802. PubMed PMID: 25372087.
- 182 Institute of Health Economics. Low dose computed tomography for the screening of lung cancer in adults. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2014.
- 183 Pyenson BS, Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Dec E. Offering Lung Cancer Screening to High-Risk Medicare Beneficiaries Saves Lives and Is Cost-Effective: An Actuarial Analysis. Am Health Drug Benefits. 2014;7(5):272-82.
- 184 Goffin JR, Flanagan WM, Miller A, Fitzgerald NR, Memon A, Wolfson MC, et al. Cost-effectiveness of Lung Cancer Screening in Canada. JAMA Oncol. 2015;1(6):807-13.
- 185 Roth JA, Ramsey SD. Computed Tomography Screening for Lung Cancer. A High-Value Proposition? JAMA. 2016;315(1):77-8.

- 186 Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Heleno B, Saghir Z, Brodersen J. Healthcare costs in the Danish randomised controlled lung cancer CT-screening trial: a registry study. *Lung Cancer*. 2014;83(3):347-55. PubMed PMID: 24418526.
- 187 Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PLoS One*. 2013;8(8):e71379. PubMed PMID: 23940744.
- 188 Fuente: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for evidence-Based Medicine. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- 189 Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet*. 2003;362(9384):593-7. PubMed PMID: 12944057.

# Anexos

## Anexo I. Clasificación TNM (2009-7ª edición)

<b>T (Tumor primario)</b>	
<b>Tx</b>	Tumor primario no evaluable, probado por células tumorales en esputo o lavados bronquiales, no visualizable por imagen o broncoscopia.
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.
<b>T1</b>	≤3 cm en mayor diámetro, sin invasión del bronquio principal: <b>T1a</b> ≤2 cm   <b>T1b</b> <2 cm y ≤3 cm.
<b>T2</b>	>3 cm ≤7 cm en mayor diámetro, con cualquiera de las características: afecta a bronquio principal; distante 2 cm o más de carina principal; invade pleura visceral; asocia atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario en mismo lóbulo. <b>T2a</b> >3 cm ≤ 5 cm   <b>T2b</b> >5 cm ≤7 cm
<b>T3</b>	Tumor >7 cm o cualquier tamaño que invada directamente cualquiera: pared torácica (+ tumores sulcus superior), diafragma, nervio fénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor a <2 cm de carina sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario en mismo lóbulo.
<b>T4</b>	Cualquier tamaño que invade: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o nódulos tumorales separados del tumor primario en lóbulo diferente de pulmón homolateral.
<b>N (ganglios linfáticos regionales)</b>	
<b>Nx</b>	No pueden ser evaluados.
<b>N0</b>	Sin metástasis ganglionares linfáticas regionales.
<b>N1</b>	Ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares incluyendo, incluyendo extensión directa.
<b>N2</b>	Ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales.
<b>N3</b>	Ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares.
<b>M (metástasis a distancia)</b>	
<b>Mx</b>	No pueden ser evaluadas.
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia.
<b>M1</b>	Metástasis a distancia: <b>M1a</b> nódulos tumorales separados del tumor primario, en lóbulo de pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno   <b>M1b</b> metástasis a distancia.

<b>ESTADIOS</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1 a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1 a,b T2a T2b	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Estadio IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0
Estadio IIIA	T1,T2 T3 T4	N2 N1,N2 N0,N1	M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4 Cualquier T	N2 N3	M0 M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1 a,b

Fuente: Adaptado de J. Sánchez de Cos et al (24).

# Anexo II. Estrategia de búsqueda

## 1. Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

### **Cochrane Library (Wiley)**

- #1** MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees
- #2** MeSH descriptor: [Lung] explode all trees
- #3** LUNG\*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4** #2 or #3
- #5** MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees
- #6** neoplas\* or cancer\* or tumor\* or tumour\* or carcino\* or adenocarcino\* or mass or bronchogenic
- #7** #5 or #6
- #8** #1 or (#4 and #7)
- #9** MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees
- #10** mass screening: ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #11** #9 or #10
- #12** MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees
- #13** MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees
- #14** screen\* or “Mass Screening” or “Early Diagnosis” or “Early Detection of Cancer”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #15** #11 or #12 or #13 or #14
- #16** #8 and #15
- #17** MeSH descriptor: [Tomography, Emission-Computed] explode all trees
- #18** MeSH descriptor: [Tomography, Spiral Computed] explode all trees
- #19** CT or “computed tomography” or “computed-tomography” or tomography: ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #20** “helical” or “spiral” or “low dose” or “low-dose”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #21** #17 or #18 or (#19 and #20)

**#22** #16 and #21 Publication Year from 2000, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Trials and Technology Assessments

### **HTA, DARE (CRD databases)**

1. MeSH DESCRIPTOR Lung Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2. (lung):TI AND (neoplas\* or cancer\* or tumor\* or tumour\* or carcino\* or adenocarcino\* or mass or bronchogenic):TI FROM 2000 TO 2015
3. #1 OR #2
4. MeSH DESCRIPTOR Early Detection of Cancer EXPLODE ALL TREES
5. MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES
6. (screen\* or “Mass Screening” or “Early Diagnosis” or “Early Detection of Cancer”):TI FROM 2000 TO 2015
7. #4 OR #5 OR #6
8. #3 AND #7
9. MeSH DESCRIPTOR Tomography, Spiral Computed EXPLODE ALL TREES
10. MeSH DESCRIPTOR Tomography, Emission-Computed EXPLODE ALL TREES
11. (CT or “computed tomography” or “computed-tomography” or tomography):TI AND (“helical” or “spiral” or “low dose” or “low-dose”):TI FROM 2000 TO 2015
12. #9 OR #10 OR #11
13. #8 AND #12

## 2. Bases de datos generales

### **MEDLINE (PubMed)**

- #1** “Lung Neoplasms”[Mesh]
- #2** “Neoplasms”[Mesh] OR neoplas\*[TIAB] OR cancer\*[TIAB] OR disease\*[TIAB] OR malignan\*[TIAB] OR tumor\*[TIAB] OR tumour\*[TIAB] OR carcino\*[TIAB] OR adenocarcin\*[TIAB] OR bronchogenic[TIAB]

- #3 “Lung”[Mesh] Lung\*[TIAB]
- #4 #2 AND #3
- #5 #1 OR #4
- #6 “Mass Screening”[Mesh] OR “Early Diagnosis”[Mesh] OR “Early Detection of Cancer”[Mesh] OR “Mass Screening”[TIAB] OR “Early Diagnosis”[TIAB] OR “Early Detection of Cancer”[TIAB]
- #7 #5 AND #6
- #8 “Tomography, Spiral Computed”[Mesh] OR “Tomography, Emission-Computed”[Mesh] OR ((CT[TIAB] OR “computed tomography”[TIAB] OR “computed-tomography”[TIAB] OR tomography[TIAB]) OR (“helical”[TIAB] OR “spiral”[TIAB] OR “low dose”[TIAB] OR “low-dose”[TIAB]))
- #9 #7 AND #8 AND (“2000/01/01”[PDat]: “3000/12/31”[PDat])

**EMBASE (ovid SP)**

- 1. exp lung cancer/
- 2. lung/
- 3. lung.ti.ab.
- 4. 2 or 3
- 5. neoplasm/
- 6. (neoplas\* or cancer\* or tumor\* or tumour\* or carcino\* or adenocarcino\* or mass or bronchogenic).ti.ab.
- 7. 5 or 6
- 8. 4 and 7
- 9. 1 or 8
- 10. mass screening/
- 11. early diagnosis/
- 12. cancer screening/ or screening/
- 13. (screen\* or “Mass Screening” or “Early Diagnosis” or “Early Detection of Cancer”).ti.ab.
- 14. 10 or 11 or 12 or 13
- 15. 9 and 14

16. computer assisted tomography/ or spiral computer assisted tomography/
17. (CT or “computed tomography” or “computed-tomography” or tomography).ti,ab.
18. (“helical” or “spiral” or “low dose” or “low-dose”).ti,ab.
19. 17 or 18
20. 16 or 19
21. 15 and 20 limit to (embase and yr =”2000 - 2015”)

### **Isi web of knowledge**

**#1 TITLE:** (Lung\* AND (neoplas\* or cancer\* or tumor\* or tumour\* or carcino\* or adenocarcino\* or mass or bronchogenic)) AND TITLE: (screen\* or “Mass Screening” or “Early Diagnosis” or “Early Detection of Cancer”) AND TITLE: (CT or “computed tomography” or “computed-tomography” or tomography) AND TITLE: (“helical” or “spiral” or “low dose” or “low-dose”) AND TOPIC: (adult\* OR elder\* OR old\*)

**#2 TOPIC:** (Lung\* AND (neoplas\* or cancer\* or tumor\* or tumour\* or carcino\* or adenocarcino\* or mass or bronchogenic)) AND TOPIC: (screen\* or “Mass Screening” or “Early Diagnosis” or “Early Detection of Cancer”) AND TOPIC: (CT or “computed tomography” or “computed-tomography” or tomography) AND TOPIC: (“helical” or “spiral” or “low dose” or “low-dose”) AND TOPIC: (adult\* OR elder\* OR old\*)

*Limits: English, Spanish, French, Portuguese, Italian  
2000-*

*Exclusión de artículos de opinión*

### **Scopus (SciVerse)**

**#1** (TITLE-ABS-KEY (neoplas\* OR cancer\* OR tumor\* OR tumour\* OR carcino\* OR adenocarcino\* OR mass OR bronchogenic) AND TITLE-ABS-KEY ( screen\* OR “Mass Screening” OR “Early Diagnosis” OR “Early Detection of Cancer”) AND TITLE-ABS-KEY (ct OR “computed tomography” OR “computed-tomography” OR tomography) AND TITLE-ABS-KEY (“helical” OR “spiral” OR “low dose” OR “low-dose”) AND TITLE-ABS-KEY (adult\* OR old\* OR elder\*)) AND TITLE-ABS-KEY (lung)) AND PUBYEAR >1999

*Limits: English, Spanish, French, Portuguese, Italian  
2000-  
Exclusión de artículos de opinión*

### 3. Bases de datos de ensayos clínicos en marcha

#### **ICTRP OMS; ClinicalTrials.gov**

- #1** lung\* Screen\* cancer\* | CT
- #2** lung\* Screen\* cancer\* | tomography
- #3** lung\* Screen\* cancer\* | spiral tomography
- #4** lung\* Screen\* cancer\* | helical tomography
- #5** lung\* Screen\* neoplasm\* | CT
- #6** lung\* Screen\* neoplasm\* | tomography
- #7** lung\* Screen\* neoplasm\* | spiral tomography
- #8** lung\* Screen\* neoplasm\* | helical tomography



# Anexo III. Sistema GRADE: clasificación de la evidencia y fuerza de recomendación

Sistema GRADE: definición de nivel de evidencia y fuerza de recomendación. Factores que permiten bajar o subir la calidad de la evidencia.

<b>Nivel de evidencia</b>	
<b>Alta</b>	Es muy improbable que las investigaciones adicionales modifiquen la certidumbre con respecto al cálculo del efecto.
<b>Moderada</b>	Probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la incertidumbre con respecto al cálculo del efecto, y pueden modificarlo.
<b>Baja</b>	Muy probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la certidumbre con respecto al cálculo del efecto, y es posible que lo modifiquen.
<b>Muy baja</b>	Cualquier cálculo del efecto es muy dudoso.
<b>Fuerza de recomendación</b>	
<b>Débil</b>	Es débil a favor, cuando se concluye que los efectos beneficiosos de llevar a cabo la recomendación probablemente superan los perjudiciales, aunque no está completamente seguro. En cambio es débil en contra, cuando los efectos adversos probablemente superan a los beneficios.
<b>Fuerte</b>	Se confía en que los efectos beneficiosos superan los perjudiciales o viceversa, que los daños superen a los beneficios. En el primer caso la recomendación es fuerte a favor. En el segundo fuerte en contra.
Fuente: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011; 64 (4):401-6. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines:14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. 2013; 66 (7): 719-25	
<b>Factores que permiten bajar la calidad de la evidencia (ECAs)</b>	
Limitaciones en el diseño o ejecución de los estudios	↓ 1 o 2 grados
Inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios	↓ 1 o 2 grados
Disponibilidad de evidencia indirecta	↓ 1 o 2 grados
Imprecisión de los estimadores del efecto	↓ 1 o 2 grados
Sesgo de publicación	↓ 1 grado
<b>Factores que permiten aumentar la calidad de la evidencia (Observacionales)</b>	
Magnitud del efecto importante	↑ 1 o 2 grados
Gradiente dosis-respuesta relevante	↑ 1 grado
Impacto de las variables plausibles de confusión	↑ 1 grado
Fuentes:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011; 64(4):401-6.</li> <li>Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013 (citado Agosto 2015). Disponible en: <a href="http://www.guidelinedevelopment.org/handbook">www.guidelinedevelopment.org/handbook</a>.</li> </ul>	



# Anexo IV. Artículos excluidos y ensayos en marcha

## Artículos excluidos

Estudio/Artículo principal	Causa de exclusión
<b>Revisiones sistemáticas</b>	
Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. CD001991. DOI: 10.1002/14651858.CD001991.pub3.	Otros criterios de inclusión
Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Priest Mitchell J 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 Intern Med. 2013;159:411-420.	Sin metodología GRADE
Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CC, Berry DA, Brawley OW et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. A Systematic Review. JAMA. 2012;307(22):2418-2429	Otros criterios de inclusión
Seigneurin A, Field JK, Gachet A, Duffy SW. A systematic review of the characteristics associated with recall rates, detection rates and positive predictive values of computed tomography screening for lung cancer. Annals of Oncology 25: 781–791, 2014	Otros objetivos Sin metodología GRADE
Slatore CG, Baumann C, Pappas M, Humphrey L. Smoking Behaviors among Patients Receiving Computed Tomography for Lung Cancer Screening Systematic Review in Support of the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Am Thorac Soc Vol 11, No 4, pp 619-627, May 2014	Otros objetivos Sin metodología GRADE
Tammemagi MC, Lam S. Screening for lung cancer using low dose computed tomography. BMJ 2014;348:g2253	Otros criterios de inclusión Sin metodología GRADE
Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, Humphrey LL. Patient-centered outcomes among lung cancer screening recipients with computed tomography: a systematic review. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2014;9(7):927-34	Otros objetivos Sin metodología GRADE
Low-Dose Computed Tomography for Lung Cancer Screening: A Review of the Clinical Effectiveness, Diagnostic Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Sep. CADTH Rapid Response Reports.	Sin metodología GRADE
<b>ECAS</b>	
Blanchon T, Jeanne-Marie Brechot JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarief E. Baseline results of the <b>Depiscan</b> 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, 50-58	Menos de 1000 participantes Resultados sólo de una ronda (basal) Estudio finalizado prematuramente por falta de adherencia al programa

<b>Estudio/Artículo principal</b>	<b>Causa de exclusión</b>
LaRocca RV, Falk P, Cerrito P, Lord R, Goldman S. Early results of a randomized, prospective screening trial of annual low-dose spiral chest computed tomography scanning versus annual chest radiography of Kentucky patients at increased risk for lung cancer: Jewish Hospital Lung Cancer Screening and Early Detection Study [abstract 1220]. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;1220 – 1.	Menos de 1000 participantes Comunicación a congreso
Garg, K, Keith RL, Byers, T, Kelly K, Kerzner AL, Lynch DA. Randomized Controlled Trial with Low-Dose Spiral CT for Lung Cancer Screening: Feasibility Study and Preliminary Results. Radiology vol. 225 núm 2; 506-510	Menos de 1000 participantes
<b>Otros estudios comparativos</b>	
Propensity-Match: De Torres JP, Alcaide AB, Seijo LM, Campo A, Carrizo S, Montes U. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: A pilot study. Respiratory Medicine (2013) 107, 702e707	Menos de 1000 participantes No aleatorizado
Comparativa retrospectiva: Kondo R, Yoshida K, Kawakami S, Shiina T, Kurai M, Takasuna K. Efficacy of CT screening for lung cancer in never-smokers: Analysis of Japanese cases detected using a low-dose CT screen. Lung Cancer 74 (2011) 426– 432	Otra población Menos de 1000 participantes No aleatorizado

## Ensayos en marcha

<b>Estudio</b>	<b>Características</b>
<b>Lung-SEARCH</b> <i>Reino Unido</i>	ECA multicéntrico 1569 participantes Fumadores y ex fumadores con EPOC moderado Citología/citometría de esputo anual y TCBD+broncoscopia de fluorescencia en caso de resultados positivos vs No cribado
<b>UK Lung Screen (JKLS)</b> <i>Reino Unido</i>	ECA multicéntrico 28000 participantes población de alto riesgo TCBD vs No cribado
<b>JECS Study</b> <i>Japón</i>	ECA multicéntrico 35000 participantes Fumadores 50-64 años; <30 p-año TCBD vs Roentgenografía torácica cada 5 años
<b>Alberta Lung Cancer Screening</b> <i>Canadá</i>	ECA 800 participantes población fumadora de alto riesgo TCBD anual vs Deshabitación tabáquica activa vs Consejo sobre hábito tabáquico

## Anexo V. Artículos incluidos y excluidos de los ECAS analizados

Estudio	Artículos incluidos	Artículos excluidos
LSS	<b>RESULTADOS PRINCIPALES</b>	
	Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. 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. <i>Chest</i> . 2004;126(1):114-21. PubMed PMID: 15249451.	
	Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> . 2010;152(8):505-12, W176-80. PubMed PMID: 20404381.	
	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. <i>Lung Cancer</i> . 2005;47(1):9-15. PubMed PMID: 15603850.	
	Pinsky PF, Marcus PM, Kramer BS, Freedman M, Nath H, Kvale P, et al. Diagnostic procedures after a positive spiral computed tomography lung carcinoma screen. <i>Cancer</i> . 2005;103(1):157-63. PubMed PMID: 15529306.	
NLST	<b>RESULTADOS PRINCIPALES</b>	<b>RESULTADOS PRINCIPALES</b>
	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. <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(10):920-31. PubMed PMID: 24004119.	Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2013;31(8):1002-8. PubMed PMID: 23401434.
	Pinsky PF, Church TR, Izmirlan G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. <i>Cancer</i> . 2013;119(22):3976-83. PubMed PMID: 24037918.	<b>DISEÑO Y PROTOCOLOS</b>
		Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. <i>Radiology</i> . 2011;258(1):243-53. PubMed PMID: 21045183.
	Marcus PM, Lenz S, Sammons D, Black W, Garg K. Recruitment methods employed in the National Lung Screening Trial. <i>Journal of medical screening</i> . 2012;19(2):94-102. PubMed PMID: 22653572.	
	Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2011;365(5):395-409.	<b>COSTES</b>
		Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, Patz EF, Jr., Kramer BS. National Lung Screening Trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. <i>Ann Intern Med</i> . 2014;161(9):627-33. PubMed PMID: 25199624.

Estudio	Artículos incluidos	Artículos excluidos
NLST	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. <i>N Engl J Med.</i> 2013;368(21):1980-91. PubMed PMID: 23697514.	<b>INTERPRETACIÓN RADIÓLOGOS</b> Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of lung-RADS in the national lung screening trial: A retrospective assessment. <i>Annals of Internal Medicine.</i> 2015;162(7):485-91.
	Dillard TA, Patel RR, Schroeder C. Uneven Distribution of Cancer Histology in the National Lung Screening Trial. <i>The American journal of the medical sciences.</i> 2015;350(3):219-21. PubMed PMID: 26148183.	Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, Kazerooni E, Amorosa J. National lung screening trial: Variability in nodule detection rates in chest CT studies. <i>Radiology.</i> 2013;268(3):865-73.
	<b>CALIDAD DE VIDA</b>	Singh S, Pinsky P, Fineberg NS, Gierada DS, Garg K, Sun Y, et al. Evaluation of reader variability in the interpretation of follow-up CT scans at lung cancer screening. <i>Radiology.</i> 2011;259(1):263-70.
	Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. <i>Cancer.</i> 2014;120(21):3401-9. PubMed PMID: 25065710.	<b>OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS</b>
	Park ER, Gareen IF, Jain A, Ostroff JS, Duan F, Sicks JD, et al. Examining whether lung screening changes risk perceptions: National Lung Screening Trial participants at 1-year follow-up. <i>Cancer.</i> 2013;119(7):1306-13. PubMed PMID: 23280348.	Gierada DS, Guniganti P, Newman BJ, Dransfield MT, Kvale PA, Lynch DA, et al. Quantitative CT assessment of emphysema and airways in relation to lung cancer risk. <i>Radiology.</i> 2011;261(3):950-9.
	<b>COSTES</b>	Jin GY, Lynch D, Chawla A, Garg K, Tammemagi MC, Sahin H, et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population : Prevalence and progression rate. <i>Radiology.</i> 2013;268(2):563-71.
	Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. <i>N Engl J Med.</i> 2014;371(19):1793-802. PubMed PMID: 25372087.	<b>POBLACIÓN</b>
	<b>HÁBITO TABÁQUICO</b>	Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg C, Caporaso NE, Riley TL, B.Sc., Mary Koroh M, et al. Targeting of Low-Dose CT Screening According to the Risk of Lung-Cancer Death. <i>N Engl J Med.</i> 2013 July 18; 369(3): 245-254.
	Park ER, Gareen IF, Japuntich S, Lennes I, Hyland K, DeMello S, et al. Primary Care Provider-Delivered Smoking Cessation Interventions and Smoking Cessation Among Participants in the National Lung Screening Trial. <i>JAMA internal medicine.</i> 2015;175(9):1509-16. PubMed PMID: 26076313.	Maldonado F, Duan F, Raghunath SM, Rajagopalan S, Karwoski RA, Garg K, et al. Noninvasive Computed Tomography-based Risk Stratification of Lung Adenocarcinomas in the National Lung Screening Trial. <i>American journal of respiratory and critical care medicine.</i> 2015;192(6):737-44. PubMed PMID: 26052977.
	<b>INTERPRETACIÓN RADIÓLOGOS</b>	
	Gierada DS, Pilgram TK, Ford M, Fagerstrom RM, Church TR, Nath H, et al. Lung cancer: Interobserver agreement on interpretation of pulmonary findings at low-dose CT screening. <i>Radiology.</i> 2008;246(1):265-72.	
	<b>POBLACIÓN</b>	Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, Silvestri GA, Kvale PA, Riley TL, et al. Evaluation of the Lung Cancer Risks at Which to Screen Ever- and Never-Smokers: Screening Rules Applied to the PLCO and NLST Cohorts. <i>PLoS Medicine.</i> 2014;11(12).
Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, Gareen IF, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. <i>Journal of the National Cancer Institute.</i> 2010;102(23):1771-9. PubMed PMID: 21119104.		

<b>Estudio</b>	<b>Artículos incluidos</b>	<b>Artículos excluidos</b>
<b>NLST</b>	Pinsky PF, Berg CD. Applying the National Lung Screening Trial eligibility criteria to the US population: what percent of the population and of incident lung cancers would be covered? Journal of medical screening. 2012;19(3):154-6. PubMed PMID: 23060474.	Tanner NT, Gebregziabher M, Hughes Halbert C, Payne E, Egede LE, Silvestri GA. Racial Differences in Outcomes within the National Lung Screening Trial. Implications for Widespread Implementation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2015;192(2):200-8. PubMed PMID: 25928649.
	<b>RADIACIÓN</b>	<b>RIESGO NÓDULOS Y DIAGNÓSTICO</b>
	Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray mm, Wu X, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. AJR. American journal of roentgenology [Internet]. 2011; (5):[1165-9 pp.]	Jeon KN, Goo JM, Lee CH, Lee Y, Choo JY, Lee NK, et al. Computer-aided nodule detection and volumetry to reduce variability between radiologists in the interpretation of lung nodules at low-dose screening computed tomography. Invest Radiol. 2012;47(8):457-61. PubMed PMID: 22717879.
	<b>SOBREDIAGNÓSTICO</b>	Pinsky PF, Nath PH, Gierada DS, Sonavane S, Szabo E. Short- and long-term lung cancer risk associated with noncalcified nodules observed on low-dose CT. Chest. 2014;146(6):1179-85.
	Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Ta mmemagi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. JAMA internal medicine. 2014;174(2):269-74. PubMed PMID: 24322569.	Tao C, Gierada DS, Zhu F, Pilgram TK, Wang JH, Bae KT. Automated matching of pulmonary nodules: Evaluation in serial screening chest CT. American Journal of Roentgenology. 2009;192(3):624-8.
	<b>OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS</b>	<b>SOBREDIAGNÓSTICO</b>
Young RP, Duan F, Chiles C, Hopkins RJ, Gamble GD, Greco EM, Gatsonis C, Aberle D. Airflow Limitation and Histology Shift in the National Lung Screening Trial. The NLST-ACRIN Cohort Substudy. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Nov 1;192(9):1060-7. PubMed PMID: 26199983.	Slomski A. Lung cancers overdiagnosed with low-dose CT. JAMA. 2014;311(4):349. PubMed PMID: 24449303.	
<b>DANTE</b>	<b>RESULTADOS PRINCIPALES</b>	
	Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. American journal of respiratory and critical care medicine [Internet]. 2015; 191(10):[1166-75 pp.]	
	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. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;180(5):445-53. PubMed PMID: 19520905.	
	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(3):355-63. PubMed PMID: 17936405.	
	Infante M, Chiesa G, Solomon D, Morengi E, Passera E, Lutman FR, et al. Surgical procedures in the DANTE trial, a randomized study of lung cancer early detection with spiral computed tomography: comparative analysis in the screening and control arm. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011;6(2):327-35. PubMed PMID: 21178639.	

Estudio	Artículos incluidos	Artículos excluidos
DLCST	<b>RESULTADOS PRINCIPALES</b>	<b>RESULTADOS PRINCIPALES</b>
	Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Kjeldstrup Bach K, Brodersen J, Frost Clementsen P, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. <i>Thorax</i> 2012;67:296-301.	Pedersen JH, Petersen RH, Hansen HJ. Lung cancer screening trials: Denmark and beyond. <i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> . 2012;144(3):S7-S8.
	Wille mm, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, J B. Results of the randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with focus on high-risk profiling. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2015 Oct 20. [Epub ahead of print].	<b>HÁBITO TABÁQUICO</b>
	Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Tonnesen P, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> . 2009;4(5):608-14. PubMed PMID: 19357536.	Ashraf H, Lo P, Shaker SB, De Bruijne M, Dirksen A, Tonnesen P, et al. Short-term effect of changes in smoking behaviour on emphysema quantification by CT. <i>Thorax</i> . 2011;66(1):55-60.
	Petersen RH, Hansen HJ, Dirksen A, Pedersen JH. Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> . 2012;7(6):1026-31. PubMed PMID: 22588154.	<b>OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS</b>
	<b>CALIDAD DE VIDA</b>	Shaker SB, Dirksen A, Lo P, Skovgaard LT, De Bruijne M, Pedersen JH. Factors influencing the decline in lung density in a Danish lung cancer screening cohort. <i>European Respiratory Journal</i> . 2012;40(5):1142-8.
	Kaerlev L, Iachina M, Pedersen JH, Green A, Norgard BM. CT-Screening for lung cancer does not increase the use of anxiolytic or antidepressant medication. <i>BMC Cancer</i> . 2012;12(188).	<b>RIESGO NÓDULOS Y DIAGNÓSTICO</b>
	Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). <i>Lung Cancer</i> . 2015;87(1):65-72.	Ashraf H, Dirksen A, Loft A, Bertelsen AK, Bach KS, Hansen H, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. <i>Thorax</i> . 2011;66(4):315-9. PubMed PMID: 21169285.
	<b>CONTAMINACIÓN CRUZADA</b>	
	Saghir Z, Ashraf H, Dirksen A, Brodersen J, Pedersen JH. Contamination during 4 years of annual CT screening in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). <i>Lung Cancer</i> . 2011;71(3):323-7. PubMed PMID: 20619924.	
	<b>COSTES</b>	
	Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Heleno B, Saghir Z, Brodersen J. Healthcare costs in the Danish randomised controlled lung cancer CT-screening trial: a registry study. <i>Lung Cancer</i> . 2014;83(3):347-55. PubMed PMID: 24418526.	
	<b>HÁBITO TABÁQUICO</b>	
Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). <i>Thorax</i> . 2009;64(5):388-92. PubMed PMID: 19052048.		

<b>Estudio</b>	<b>Artículos incluidos</b>	<b>Artículos excluidos</b>
<b>DLCST</b>	Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Thomsen LH, Dossing M, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. <i>Thorax</i> . 2014;69(6):574-9. PubMed PMID: 24443174.	
	<b>RIESGO NÓDULOS Y DIAGNÓSTICO</b>	
	Petersen RH, Hansen HJ, Dirksen A, Pedersen JH. Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> . 2012;7(6):1026-31. PubMed PMID: 22588154.	
<b>ITALUNG</b>	<b>RESULTADOS PRINCIPALES</b>	<b>OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS</b>
	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. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> . 2013;8(7):866-75. PubMed PMID: 23612465.	Camiciottoli G, Cavigli E, Grassi L, Diciotti S, Orlandi I, Zappa M, et al. Prevalence and correlates of pulmonary emphysema in smokers and former smokers. A densitometric study of participants in the ITALUNG trial. <i>European Radiology</i> . 2009;19(1):58-66.
	Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi 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. <i>Lung Cancer</i> . 2009;64(1):34-40. PubMed PMID: 18723240.	<b>RIESGO NÓDULOS Y DIAGNÓSTICO</b>
	<b>RADIACIÓN</b>	Carozzi FM, Bisanzi S, Falini P, Sani C, Venturini G, Lopes Pegna A, et al. Molecular profile in body fluids in subjects enrolled in a randomised trial for lung cancer screening: Perspectives of integrated strategies for early diagnosis. <i>Lung Cancer</i> . 2010;68(2):216-21. PubMed PMID: 19646775.
	Mascalchi M, Mazzoni LN, Falchini M, Belli G, Picozzi G, Merlini V, et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. <i>The British journal of radiology</i> . 2012;85(1016):1134-9. PubMed PMID: 21976631.	<b>RADIACIÓN</b>
Mascalchi M, Belli G, Zappa M, Picozzi G, Falchini M, Della Nave R, et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. <i>American Journal of Roentgenology</i> . 2006;187(2):421-9.		
<b>LUSI</b>	<b>RESULTADOS PRINCIPALES</b>	<b>RIESGO NÓDULOS Y DIAGNÓSTICO</b>
	Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: Results of the first 3 years of follow-up after randomization. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2015;10(6):890-6.	So mmer G, Tremper J, Koenigkamm-Santos M, Delorme S, Becker N, Biederer J, et al. Lung nodule detection in a high-risk population: comparison of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography. <i>European journal of radiology</i> . 2014;83(3):600-5. PubMed PMID: 24364923.
	Becker N, Motsch E, Gross ML, 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. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2012;138(9):1475-86. PubMed PMID: 22526165.	

Estudio	Artículos incluidos	Artículos excluidos
MILD	<b>RESULTADOS PRINCIPALES</b>	<b>OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS</b>
	Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. <i>Eur J Cancer Prev.</i> 2012;21(3):308-15. PubMed PMID: 22465911	Sverzellati N, Cademartiri F, Bravi F, Martini C, Gira FA, Maffei E, et al. Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population: the MILD trial. <i>Radiology.</i> 2012;262(2):460-7. PubMed PMID: 22114241
	Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. <i>Lancet.</i> 2003;362(9384):593-7. PubMed PMID: 12944057	Calabro E, Randi G, La Vecchia C, Sverzellati N, Marchiano A, Villani M, et al. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: A tool for targeting screening programmes. <i>European Respiratory Journal.</i> 2010;35(1):146-51
		<b>RIESGO NÓDULOS Y DIAGNÓSTICO</b>
		Marchiano A, Calabro E, Civelli E, Di Tolla G, Frigerio LF, Morosi C, et al. Pulmonary nodules: Volume repeatability at multidetector CT lung cancer screening. <i>Radiology.</i> 2009;251(3):919-25
	Pastorino U, Landoni C, Marchiano A, Calabro E, Sozzi G, Miceli R, et al. Fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography and standardized uptake value predicts long-term survival of CT screening detected lung cancer in heavy smokers. <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2009;4(11):1352-6	
	Silva M, Bankier AA, Centra F, Colombi D, Ampollini L, Carbognani P, et al. Longitudinal evolution of incidentally detected solitary pure ground-glass nodules on ct: Relation to clinical metrics. <i>Diagnostic and Interventional Radiology.</i> 2015;21(5):385-90	
NELSON	<b>RESULTADOS PRINCIPALES</b>	<b>DISEÑO Y PROTOCOLOS</b>
	Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst cm, Weenink C, La mmers JW, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. <i>Lancet Oncol.</i> 2014;15(12):1342-50. PubMed PMID: 25282284	Horeweg N, van Klaveren RJ, Groen HJM, La mmers JWW, Weenink C, Nackaerts K, et al. Blinded and uniform cause of death verification in a lung cancer CT screening trial. <i>Lung Cancer.</i> 2012;77(3):522-5
	Horeweg N, Van Der Aalst cm, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJM, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.</i> 2013;187(8):848-54	Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial <i>Lung Cancer</i> 2006;54:177-84
	Van't westeinde SC, Horeweg N, De Ieyn P, Groen HJM, La mmers JJ, Weenink C, et al. Complications following lung surgery in the dutch-belgian randomized lung cancer screening trial. <i>European Journal of Cardio-thoracic Surgery.</i> 2012;42(3):420-9.	<b>HÁBITO TABÁQUICO</b>
	Van Der Aalst cm, Van Klaveren RJ, Van Den Bergh KAM, Willemsen MC, De Koning HJ. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. <i>European Respiratory Journal.</i> 2011;37(6):1466-73	

Estudio	Artículos incluidos	Artículos excluidos
NELSON	Yousaf-Khan U, Horeweg N, Van der Aalst C, ten Haaf K, Oudkerk M, de Koning H. Baseline Characteristics and Mortality Outcomes of Control Group Participants and Eligible Non-Responders in the NELSON Lung Cancer Screening Study. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> . 2015;10:747-53.	<b>INTERPRETACIÓN RADÍOLOGOS</b>  De Hoop B, De Boo DW, Gietema HA, Van Hoorn F, Mearadji B, Schijf L, et al. Computer-aided detection of lung cancer on chest radiographs: Effect on observer performance. <i>Radiology</i> . 2010;257(2):532-40.
	<b>DISEÑO Y PROTOCOLOS</b>	Gietema HA, Wang Y, Xu D, Van Klaveren RJ, De Koning H, Scholten E, et al. Pulmonary nodules detected at lung cancer screening: Interobserver variability of semiautomated volume measurements. <i>Radiology</i> . 2006;241(1):251-7.  Xie X, Heuvelmans MA, van Ooijen PM, Oudkerk M, Vliegenthart R. A practical approach to radiological evaluation of CT lung cancer screening examinations. <i>Cancer Imaging</i> . 2013;13(3):391-9. PubMed PMID: 24061210.
	<b>OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS</b>	Gietema HA, Schilham AM, van Ginneken B, van Klaveren RJ, La mmers JW, Prokop M. Monitoring of smoking-induced emphysema with CT in a lung cancer screening setting: detection of real increase in extent of emphysema. <i>Radiology</i> . 2007;244(3):890-7. PubMed PMID: 17709835.
	Zhao YR, Xie X, De Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. <i>Cancer Imaging</i> . 2011;11(SPEC. ISS. A):S79-S84.	Gietema HA, Schilham AM, van Ginneken B, van Klaveren RJ, La mmers JW, Prokop M. Monitoring of smoking-induced emphysema with CT in a lung cancer screening setting: detection of real increase in extent of emphysema. <i>Radiology</i> . 2007;244(3):890-7. PubMed PMID: 17709835.
	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). <i>International Journal of Cancer</i> . 2007;120(4):868-74.	Gietema HA, Zanen P, Schilham A, van Ginneken B, van Klaveren RJ, Prokop M, et al. Distribution of emphysema in heavy smokers: impact on pulmonary function. <i>Respir Med</i> . 2010;104(1):76-82. PubMed PMID: 19734030.
	<b>CONTAMINACIÓN CRUZADA</b>	Mohamed Hoesein FAA, De Hoop B, Zanen P, Gietema H, Kruitwagen CLJJ, Van Ginneken B, et al. CT-quantified emphysema in male heavy smokers: Association with lung function decline. <i>Thorax</i> . 2011;66(9):782-7.
	Baecke E, de Koning HJ, Otto SJ, van Iersel C, van Klaveren RJ. Limited contamination in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). <i>Lung Cancer</i> 2010;69:66-70.	Mets OM, Buckens CF, Zanen P, Isgum I, van Ginneken B, Prokop M, et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. <i>JAMA</i> . 2011;306(16):1775-81. PubMed PMID: 22028353.
	<b>HÁBITO TABÁQUICO</b>	Mets OM, Schmidt M, Buckens CF, Gondrie MJ, Isgum I, Oudkerk M, et al. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening Computed Tomography scans: independent contribution of emphysema, air trapping and bronchial wall thickening. <i>Respir Res</i> . 2013;14:59. PubMed PMID: 23711184.
	van der Aalst cm, van der Bergh KAM, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the DutcheBelgian randomised controlled lung cancer screening trial. <i>Thorax</i> 2010;65:600-5.	

<b>Estudio</b>	<b>Artículos incluidos</b>	<b>Artículos excluidos</b>
<b>NELSON</b>	van der Aalst cm, de Koning HJ, van den Bergh KAM, Willemsend MC, van Klaveren RJ. The effectiveness of a computer-tailored smoking cessation intervention for participants in lung cancer screening: A randomised controlled trial. Lung Cancer 2012;76:204-10.	<b>POBLACIÓN</b> Van Den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Van Klaveren RJ, De Koning HJ. Informed participation in a randomised controlled trial of computed tomography screening for lung cancer. European Respiratory Journal. 2009;34(3):711-20.
	<b>CALIDAD DE VIDA</b>	<b>RIESGO NÓDULOS Y DIAGNÓSTICO</b>
	Van Den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Scholten ET, Van Klaveren RJ, De Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: The NELSON trial. European Respiratory Journal. 2011;38(1):154-61.	De Hoop B, Van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: Rapid growth is not a predictor of malignancy. Radiology. 2012;265(2):611-6.
	van Den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Th Scholten E, Prokop M, De Koning HJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). British Journal of Cancer. 2010;102(1):27-34.	De Hoop B, Schaefer-Prokop C, Gietema HA, De Jong PA, Van Ginneken B, Van Klaveren RJ, et al. Screening for lung cancer with digital chest radiography: Sensitivity and number of secondary work-up CT examinations. Radiology. 2010;255(2):629-37.
	Bunge EM, van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, van Klaveren RJ, de Koning HJ. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. Lung Cancer. 2008;62(3):385-90.	Heuvelmans MA, Oudkerk M, de Bock GH, de Koning HJ, Xie X, van Ooijen PM, et al. Optimisation of volume-doubling time cutoff for fast-growing lung nodules in CT lung cancer screening reduces false-positive referrals. European radiology. 2013;23(7):1836-45. PubMed PMID: 23508275.
	Van Den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Van Klaveren RJ, De Koning HJ. Informed decision making does not affect health-related quality of life in lung cancer screening (NELSON trial). European Journal of Cancer. 2010;46(18):3300-6.	van de Wiel JC, Wang Y, Xu DM, van der Zaag-Loonen HJ, van der Jagt EJ, van Klaveren RJ, et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. European radiology. 2007;17(6):1474-82. PubMed PMID: 17206426.
	<b>INTERPRETACIÓN RADÍÓLOGOS</b>	
	van Riel SJ, Sánchez CI, Bankier AA, Naidich DP, Verschakelen J, Scholten ET, et al. Observer Variability for Classification of Pulmonary Nodules on Low-Dose CT Images and Its Effect on Nodule Management. Radiology. 2015;277(3).	Wang Y, Van Klaveren RJ, Van Der Zaag-Loonen HJ, De Bock GH, Gietema HA, Dong MX, et al. Effect of nodule characteristics on variability of semiautomated volume measurements in pulmonary nodules detected in a lung cancer screening program. Radiology. 2008;248(2):625-31.
	<b>POBLACIÓN</b>	
	van der Aalst cm, van Iersel CA, van Klaveren RJ, Frenken FJM, Fracheboud J, Otto SJ, et al. Generalisability of the results of the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer CT screening trial (NELSON): Does self-selection play a role? Lung Cancer. 2012;77(1):51-7.	
	<b>RIESGO NÓDULOS Y DIAGNÓSTICO</b>	
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. The European respiratory journal. 2013;42(6):1659-67. PubMed PMID: 23845716.		

Estudio	Artículos incluidos	Artículos excluidos
NELSON	van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. N Engl J Med 2009;361:2221-9.	
	van 't Westeinde SC, Horeweg N, Vernhout RN, Groen HJM, La mmers JWJ, Weenink C, et al. The Role of Conventional Bronchoscopy in the Workup of Suspicious CT Scan Screen-Detected Pulmonary Nodules. CHEST 2012; 142(2):377-384.	
	Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial Lung Cancer 2006;54:177-84.	



# Anexo VI. Tablas de evidencia

Estudio, población		Resultados						
<p><b>Cita:</b> National Lung Screening Trial Research Team (NLST). 2011 (87).</p> <p><b>Población y país:</b> Hombres y mujeres de entre 55 y 74 años, 59% hombres. EE. UU., 33 centros.</p> <p><b>Número de participantes:</b> 53454 (26722 intervención vs. 26732 control).</p> <p><b>Periodo de estudio:</b> Se incluyeron participantes entre agosto de 2002 y abril de 2004; el cribado tuvo lugar entre agosto de 2002 y septiembre de 2007 y los pacientes fueron seguidos hasta el 31 de diciembre de 2009.</p> <p><b>Grupo de riesgo:</b> Fumadores en la actualidad (48% (n = 12862) grupo TC vs. 48% (12900) en grupo Rx) o en el pasado (abandono ≤15 años) (52% (n = 13860) en grupo TC y 52% (n = 13832) en grupo Rx). Los pacientes debían tener una historia de ≥30 paquetes/año, la media fue de 56.</p> <p><b>Comparación:</b> TC vs. Rx tórax; TC: baja dosis (1,5 mSv), multidetector ≥4 canales; Rx tórax: PA en inspiración profunda.</p> <p><b>Grupos de estudio:</b> comparables al inicio.</p> <p><b>Adherencia:</b> 95% en grupo TC y 93% en grupo Rx, durante las tres rondas de cribado. Entre los participantes en el grupo Rx, el 6% anual de TC torácico fuera del programa fue del 4,3% (menor del 10% estimado).</p> <p><b>Estrategia de evaluación de la prueba de imagen:</b> realizada por radiólogos y técnicos en radiología adecuadamente acreditados. Cualquier nódulo no calcificado ≥4 mm fue clasificado como positivo o sospechoso de cáncer de pulmón. Las adenopatías y el derrame pleural también se consideraron positivas. También se registraron aquellas alteraciones clínicamente relevantes diferentes del cáncer de pulmón, así como las clasificadas como menores.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Hombres y mujeres asintomáticos de entre 55 y 74 años con historia de fumador de ≥30 paquetes/año y ex fumadores con ≤15 años de abstinencia.</p>								
<b>Resultado de las 3 rondas de cribado</b>								
Ronda de cribado	TC de baja dosis		Resultado anormal clínicamente relevante no sospechoso de cáncer de pulmón		Radiografía de tórax		Normal o anomalía menor	
	N.º total cribados	Resultado positivo	N.º % de cribados	Resultado anormal clínicamente relevante no sospechoso de cáncer de pulmón	N.º total cribados	Resultado positivo		N.º % de cribados
T0	26309	7191 (27,3)	2695 (10,2)	16423 (62,4)	26035	2387 (9,2)	785 (3)	22863 (87,8)
T1	24715	6901 (27,9)	1519 (6,1)	16295 (65,9)	24089	1482 (6,2)	429 (1,8)	22178 (92,1)
T2	24102	4054 (16,8)	1408 (5,8)	19640 (77,3)	23346	1174 (5,0)	361 (1,5)	21811 (93,4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>El % de positivos disminuyó de forma importante en T2 debido a que el protocolo del NLST permitió que aquellas anomalías sospechosas de cáncer que permanecieron estables durante los tres años anteriores, pasaran de clasificarse positivas a menores.</li> <li>El 39,1% del grupo TC y el 16% del grupo Rx tuvieron al menos un resultado positivo en el cribado. El 7,5% en el grupo TC y el 2,1% en el grupo Rx tuvieron una alteración clínicamente relevante diferente del cáncer de pulmón.</li> <li>Más del 90% de los test positivos en la ronda T0 llevaron a una evaluación diagnóstica.</li> </ul> <p><b>Diagnóstico, sensibilidad y especificidad</b></p> <p><b>Grupo TC:</b>            Total cribados: 75126; Positivos: 18146 (24%); cáncer: 649 cánceres confirmados y 17497 FP (96,42% del total de positivos); Del total de cribados, el 23,29% fueron FP.            Se diagnosticaron un total de 1060 cánceres: 649 con test + en el cribado, 44 con test – en el cribado y 367 en pacientes en los que no se hizo cribado o fueron diagnosticados tras fase de cribado (post-cribado).</p> <p><b>Fiabilidad prueba de cribado (T0, T1 y T2):</b> Sensibilidad: 93,65% (649/693); Especificidad: 76,49% (56936/74433); VPP: 3,58%(649/18146); VPN: 99,92% (56936/56980).</p> <p><b>Grupo Rx:</b>            Total cribados: 73470; Positivos: 5043 (6,86%); cáncer: 279 cánceres confirmados y 4764 FP(94,47% del total de positivos). Del total de cribados, el 6,48% fueron FP.            Se diagnosticaron un total de 941 cánceres: 279 con test + en el cribado, 137 con test – en el cribado y 525 en pacientes en los que no se hizo cribado o fueron diagnosticados tras fase de cribado (post-cribado).</p> <p><b>Fiabilidad prueba de cribado (T0, T1 y T2):</b> Sensibilidad: 65,49% (279/426); Especificidad: 93,48% (68290/73054); VPP: 5,53% (279/5043); VPN: 99,80% (68290/68427).</p>								

Estudio, población		Resultados							
<p><b>Cálculo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 paquete al día durante 20 años = 1 x 20 años = 20 paquetes/año.</li> <li>15 cigarrillos al día durante 10 años = 15 cigarrillos al día x 10 años / 20 = 7,5 paquetes/año</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b> hemoptisis, pérdida de peso &gt;6,8 kg no justificada en el año precedente, TC torácico en los 18 meses previos, diagnóstico de cáncer de pulmón.</p> <p><b>Rondas de cribado:</b> T0, T1 y T2, de 1 año de intervalo. A aquellos participantes diagnosticados de cáncer de pulmón no se les ofreció más rondas de cribado.</p> <p><b>Objetivo primario:</b> mortalidad por cáncer de pulmón</p> <p><b>Seguimiento:</b> Mediana: 6,5 años (mayor seguimiento: 7,4 años).</p> <p><b>Patrocinador:</b> <i>National Cancer Institute</i> (NCI)</p> <p><b>Limitaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Posible sesgo de selección (efecto voluntario sano) al invitar al ensayo mediante publicaciones en los medios.</li> <li>Notificación de resultados sin protocolo estricto de seguimiento.</li> <li>Evaluación diagnóstica discrecional.</li> <li>Escáneres con menores canales que los actuales.</li> </ul> <p><b>Observaciones:</b></p> <p>En opinión de los autores los datos aislados del NLSI son insuficientes para establecer una decisión sobre el cribado de cáncer de pulmón, siendo necesarios rigurosos estudios de coste-efectividad.</p> <p><b>Abreviaturas:</b> TC: tomografía computarizada; Rx: radiografía; FP: falso positivo; VPP: valor predictivo positivo; VPNI: valor predictivo negativo; NNT: número necesario a tratar (cribar)</p>		Número de cánceres de pulmón por estadio y ronda de cribado (incluyendo falsos negativos)							
		Rondas cribado TC				Rondas cribado Rx			
Estadios cáncer	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
IA	132 (45,8%)	87 (47,5%)	116 (50,4%)	46 (24,9%)	31 (23,5%)	35 (24,5%)			
IB	26 (9%)	21 (11,5%)	31 (13,5%)	24 (13%)	11 (8,3%)	13 (9,1%)			
IIA	10 (3,5%)	11 (6,0%)	8 (3,5%)	3 (1,6%)	7 (5,3%)	9 (6,3%)			
IIB	12 (4,2%)	7 (3,8%)	5 (2,2%)	10 (5,4%)	5 (3,8%)	3 (2,1%)			
IIIA	34 (11,8%)	14 (7,7%)	15 (6,5%)	29 (15,7%)	14 (10,6%)	18 (12,5%)			
IIIB	30 (10,4%)	19 (10,4%)	20 (8,7%)	27 (14,6%)	12 (9,2%)	21 (14,7%)			
IV	44 (15,3%)	24 (13,1%)	35 (15,2%)	46 (24,9%)	52 (39,4%)	44 (30,8%)			
Desconocido	4 (1,4%)	3 (1,6%)	7 (3%)	5 (2,6%)	1 (0,8%)	1 (0,7%)			
Total	292	186	237	190	133	144			

**Mortalidad**

**Grupo TC:**

Mortalidad por cáncer de pulmón: 356 (247/100 000 p-año); Reducción relativa de riesgo de muerte por cáncer de pulmón: 20% (IC 95% 6,8 a 27); Mortalidad global: 1877; Reducción del riesgo significativa: 6,7% (IC 95% CI: 1,2 a 14); Adherencia al cribado: 95%; Positivos en el cribado: (T0, T1, T2, total de pacientes): 27%, 28%, 17%, 39%.

Incidencia: 1060 (645/100,000 p-año). NNT: 320.

**Grupo Rx:** Mortalidad por cáncer de pulmón: 443 (309/100 000 p-año); Mortalidad global: 1998; Adherencia al cribado: 93%; Positivos en el cribado: (T0, T1, T2, total de pacientes): 9,2%, 6,2%, 5,0%, 16%; Incidencia: 941 (572/100000 p-año).

**Seguimiento, efectos adversos:**

>90% de los cribados positivos recibieron alguna prueba de evaluación diagnóstica, fundamentalmente de imagen. En el 98% (7049) de los cribados positivos se obtuvo información completa del seguimiento.

**Grupo TC:** el 1,4% de los cribados + tuvieron al menos una complicación. El% de complicaciones graves después de un procedimiento invasivo fue del 11,2% entre aquellos que finalmente fueron diagnosticados de cáncer de pulmón y del 0,06%, en caso contrario. Se produjeron 16 muertes durante los 60 días posteriores a un procedimiento diagnóstico invasivo (10 tenían cáncer).

**Grupo Rx:** el 1,6% de los cribados + tuvieron al menos una complicación. El% de complicaciones graves después de un procedimiento invasivo fue del 8,2% entre aquellos que finalmente fueron diagnosticados de cáncer de pulmón y del 0,02%, en caso contrario. Se produjeron 10 muertes durante los 60 días posteriores a un procedimiento diagnóstico invasivo (todos tenían cáncer).

Estudio, población

Resultados

Complicaciones de la confirmación diagnóstica (en pacientes con cáncer confirmado):

Cáncer confirmado	TC			Rx		
	Prueba diagnóstica	Sin complicación	Al menos una complicación	Prueba diagnóstica	Sin complicación	Al menos una complicación
Toracotomía, toroscopia o mediastinoscopia (509/649)	67,6%	67,6%	32,4%	Toracotomía, toroscopia o mediastinoscopia (189/279)	68,8%	31,2%
Broncoscopia (76/649)	90,8%	90,8%	9,2%	Broncoscopia (46/279)	91,3%	8,7%
Biopsia con aguja (33/649)	78,8%	78,8%	21,2%	Biopsia con aguja (29/279)	96,6%	3,4%
Prueba no invasiva (31/649)	83,9%	83,9%	16,1%	Prueba no invasiva (15/279)	93,3%	6,7%
Totales (649)	71,6%	71,6%	28,4%**	Totales (279)	76,7%	23,3%**

\*graves, 11,6%, intermedias, 14,6%, leves, 2,2%; \*\*graves, 8,6%, intermedias, 12,5%, leves, 2,2%

Complicaciones de la confirmación diagnóstica (en pacientes con cáncer NO confirmado):

Cáncer no confirmado	TC			Rx		
	Prueba diagnóstica	Sin complicación	Al menos una complicación	Prueba diagnóstica	Sin complicación	Al menos una complicación
Toracotomía, toroscopia o mediastinoscopia (164/17053)	84,1%	84,1%	15,9%	Toracotomía, toroscopia o mediastinoscopia (45/4674)	84,4%	15,6%
Broncoscopia (227/17053)	95,2%	95,2%	4,8%	Broncoscopia (46/4674)	100%	0%
Biopsia con aguja (66/17053)	89,4%	89,4%	10,6%	Biopsia con aguja (24/4674)	95,8%	4,2%
Prueba no invasiva (16596/17053)	99,9%	99,9%	0,1%	Prueba no invasiva (4559/4674)	99,8%	0,2%
Totales (17053)	95,6%	95,6%	4,4%**	Totales (4674)	95,7%	4,3%**

\*graves, 0,1%, intermedias, 0,3%, leves, <0,1%; \*\*graves, 0,08%, intermedias, 0,2%, leves, 0,06%

## Estudio, población

**Cita:** Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays Trial (DANTE), 2015 (61)

**Población y país:** Hombres de entre 60 a 74 años, Italia, 3 centros.

**Número de participantes:** 2450 (1264 intervención vs. 1186 control).

**Periodo de estudio:** Reclutamiento de Marzo 2001 a Febrero 2006. Seguimiento hasta el 15 de Mayo de 2013.

**Grupo de riesgo:** Fumadores de al menos 20 paquetes/año en la actualidad (55% (n =714) grupo TC vs. 56,9% (681) en grupo control) o en el pasado (abandono ≤10 años) (44% en grupo TC y 43,1% en grupo control). Los pacientes debían tener una historia de ≥20 paquetes/año, la media fue de 47,3 en el grupo TC y de 47,2 en el grupo control.

**Comparación:** TC vs. No cribado: TC: baja dosis multidetector, 16 detectores ; Todos los pacientes recibieron radiografía de tórax y citología de esputo al principio, y los del grupo intervención un TC basal.

**Grupos de estudio:** comparables al inicio salvo diferencias en la presencia de bronquitis crónica, mayor en grupo de intervención (TC) (p = 0,04).

**Adherencia:** 93,67% en grupo TC realizaron los 5 TC (basal y 4 rondas).

**Estrategia de evaluación de la prueba de imagen:** imágenes evaluadas independientemente por dos radiólogos experimentados. Si de acuerdo una tercera lectura por el coordinador local del estudio. Test +: presencia de nódulos no calcificados, masas hilares, lesiones focales en vidrio esmerilado, atelectasias principales, lesiones endobronquiales, adenopatías mediastínicas, derrame pleural o masas pleurales a correlacionar con el tamaño. También anomalías significativas no sospechosas de malignidad. Pacientes con lesiones sólidas de más de 10 mm reciben antibióticos y nueva valoración con TC de alta resolución o PET. Con lesiones lisas ≤ 10 mm o no lisas ≤ 5 mm se repitió TC de baja dosis a los 3,6 y 12 meses. Pacientes con lesiones heterogéneas <10 mm recibieron antibióticos y seguimiento hasta progresión cada 6 meses, si > 10 mm antibióticos y evaluación diagnóstica si no regresión.

## Resultados

Hallazgos* para evaluación diagnóstica, tests +	Grupo Intervención n =1276	Grupo Control n =1196
En radiografía basal	29 (2,3%)	37 (3,1%)
En citología de esputo basal	7 (0,6%)	8 (0,7%)
TC basal	199 (15,6%)	--
TC anual (exceptuando el basal)	186 (14,71%)	--
Revisión clínica anual	4 (0,31%)	144 (12,14%)
Síntomas	31 (2,45%)	61 (5,14%)
Otras razones	165 (13,05%)	192 (16,19%)
FDG-PET scan	96 (7,59%)	192 (16,19%)
<b>Procedimientos invasivos</b>		
Total	144 (11,39%)	64 (5,39%)
Tras test de cribado	112 (9,65%)	17 (1,43%)
Cirugía para cáncer de pulmón	90 (7,12%)	31 (2,62%)
Cáncer de pulmón confirmado	73 (5,78%)	26 (2,20%)
Núm de procedimientos	96	34
Cirugía para una lesión benigna	17 (1,34%)	5 (0,42%)
Cirugía para otras condiciones	7 (0,55%)	2 (0,17%)

(datos hasta Enero de 2012)

## Diagnóstico, sensibilidad y especificidad

**Grupo TC:** Sensibilidad (intención de tratar o cribar): 0,79 (IC95% 0,77-0,82); Especificidad: 0,75 (IC95% 0,73-0,77); VPP: 0,18 (IC95% 0,16-0,20); VPN: 0,98 (IC95% 0,97-0,98)

Total cribados: 6320; Positivos: 355 (28,1% de los pacientes); cáncer: 66 cánceres confirmados y 289 FP (81,40% del total de positivos); Del total de cribados, el 22,86% fueron FP.

Se diagnosticaron un total de 83 cánceres: 66 con test + en el cribado, 17 con test - en el cribado.

Tasa detección global: 1,05%

**Grupo control:** Se diagnosticaron 75 cánceres: 10 (14%) mediante RX y/o citología de esputo basal, 3 (4%) en la revisión clínica anual y 59 (84%) por medio de la sintomatología u otras razones (incluye 2 pacientes que realizaron TC en otro centro).

Estudio, población		Resultados																																																																																			
<p><b>Criterios de inclusión:</b> Hombres asintomáticos de 60 a 74 años con historia de fumador de <math>\geq 20</math> paquetes/año y exfumadores con <math>\leq 10</math> años de abstinencia.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Comorbilidad severa, esperanza de vida <math>&lt; 5</math> años, incapacidad de cumplir el protocolo de seguimiento, cáncer previo (excepto de piel no melanoma) tratado hace menos de 10 años o hace menos de 5 en el caso de cáncer escamoso de cavidad oral o laringe (estado temprano).</p> <p><b>Rondas de cribado:</b> TC basal y 4 rondas de cribado anuales en el grupo intervención.</p> <p><b>Objetivo primario:</b> mortalidad (global y por cáncer de pulmón)</p> <p><b>Objetivo secundario:</b> incidencia, estadio y tasa de resectabilidad.</p> <p><b>Seguimiento:</b> Mediana: 8,35 años.</p> <p><b>Patrocinador:</b> Asociación Italiana para la lucha contra el Cáncer (Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori).</p> <p><b>Limitaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible sesgo de selección (efecto voluntario sano) al invitar al ensayo mediante publicaciones en los medios, folletos publicitarios.</li> <li>• Estudio no concluyente debido al pequeño tamaño muestral, insuficiente potencia para detectar una reducción importante en la mortalidad.</li> <li>• La baja sensibilidad del protocolo de cribado (debido al tipo de cortes/software/ parámetros utilizados en el escáner pudo ser la causa del mayor número de cánceres que escaparon a la detección con el cribado comparado con otros ensayos).</li> <li>• Existieron retrasos en reevaluaciones de pacientes con test positivo en el cribado (n = 19).</li> </ul> <p><b>Abreviaturas:</b> TC: tomografía computarizada; Rx: radiografía; FP: falso positivo; VPP: valor predictivo positivo; VPNI: valor predictivo negativo; NNT: número necesario a tratar (cribar).</p>		<p><b>Tasas de mortalidad (x 100 000 p-a)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grupo intervención n = 1264</th> <th>Grupo control n = 1186</th> <th>Grupo intervención n = 1264</th> <th>Grupo control n = 1186</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Total pacientes con cáncer</b></td> <td>104 (8,23%)</td> <td>72 (6,07%) p 0,0418</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Método detección</b></td> </tr> <tr> <td>Rx o esputo basal</td> <td>1</td> <td>10</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TC basal</td> <td>29 (2,29%)</td> <td>-</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TC cribado</td> <td>37 (2,92%)</td> <td>2*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Síntomas/ otros</td> <td>37 (2,92%)</td> <td>62 (5,24%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Resección completa</td> <td>57 (4,51%)</td> <td>21 (1,77%) p 0,0001</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Estadios</b></td> </tr> <tr> <td>IA</td> <td>31 (2,45%)</td> <td>6 (0,50%) p &lt;0,0001</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>16 (1,26%)</td> <td>10 (0,84%) p &lt;0,0001</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>7</td> <td>5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IIIA</td> <td>9</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IIIB</td> <td>8</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>26 (2,06%)</td> <td>33 (2,78%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pérdidos**</td> <td>7</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*Transmisión de protocolo; **diagnóstico clínico o por certificado de defunción.</p>					Grupo intervención n = 1264	Grupo control n = 1186	Grupo intervención n = 1264	Grupo control n = 1186	<b>Total pacientes con cáncer</b>	104 (8,23%)	72 (6,07%) p 0,0418			<b>Método detección</b>					Rx o esputo basal	1	10			TC basal	29 (2,29%)	-			TC cribado	37 (2,92%)	2*			Síntomas/ otros	37 (2,92%)	62 (5,24%)			Resección completa	57 (4,51%)	21 (1,77%) p 0,0001			<b>Estadios</b>					IA	31 (2,45%)	6 (0,50%) p <0,0001			IB	16 (1,26%)	10 (0,84%) p <0,0001			II	7	5			IIIA	9	6			IIIB	8	6			IV	26 (2,06%)	33 (2,78%)			Pérdidos**	7	6		
	Grupo intervención n = 1264	Grupo control n = 1186	Grupo intervención n = 1264	Grupo control n = 1186																																																																																	
<b>Total pacientes con cáncer</b>	104 (8,23%)	72 (6,07%) p 0,0418																																																																																			
<b>Método detección</b>																																																																																					
Rx o esputo basal	1	10																																																																																			
TC basal	29 (2,29%)	-																																																																																			
TC cribado	37 (2,92%)	2*																																																																																			
Síntomas/ otros	37 (2,92%)	62 (5,24%)																																																																																			
Resección completa	57 (4,51%)	21 (1,77%) p 0,0001																																																																																			
<b>Estadios</b>																																																																																					
IA	31 (2,45%)	6 (0,50%) p <0,0001																																																																																			
IB	16 (1,26%)	10 (0,84%) p <0,0001																																																																																			
II	7	5																																																																																			
IIIA	9	6																																																																																			
IIIB	8	6																																																																																			
IV	26 (2,06%)	33 (2,78%)																																																																																			
Pérdidos**	7	6																																																																																			
<p><b>Complicaciones y efectos adversos</b></p> <p>Se diagnosticaron 32 cánceres de pulmón más en el grupo de cribado, un exceso del 30,76%, sin cambios en la tasa de mortalidad, lo que indica sobrediagnóstico.</p> <p>La mortalidad quirúrgica fue similar en ambos grupos: 3,3% grupo intervención vs 3,2% control). No se registró ningún fallecimiento asociado a intervenciones quirúrgicas para lesiones benignas en ninguno de los grupos.</p>		<p><b>Seguimiento personas/año</b></p> <p>10875</p> <p><b>Causa de defunción</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Cáncer de pulmón</td> <td>59 (4,66%)</td> <td>55 (4,64%)</td> </tr> <tr> <td>Otro cáncer</td> <td>54</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>Otra enfermedad</td> <td>65</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>Desconocido</td> <td>2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>180 (12,24%)</td> <td>176 (14,84%)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de mortalidad cáncer de pulmón (IC95%)</td> <td>543 (413-700)</td> <td>544 (410-709)</td> </tr> <tr> <td>Tasa de mortalidad global (IC95%)</td> <td>1655 (1422-1916)</td> <td>1742 (1494-2019)</td> </tr> </tbody> </table>				Cáncer de pulmón	59 (4,66%)	55 (4,64%)	Otro cáncer	54	59	Otra enfermedad	65	62	Desconocido	2	-	Total	180 (12,24%)	176 (14,84%)	Tasa de mortalidad cáncer de pulmón (IC95%)	543 (413-700)	544 (410-709)	Tasa de mortalidad global (IC95%)	1655 (1422-1916)	1742 (1494-2019)																																																											
Cáncer de pulmón	59 (4,66%)	55 (4,64%)																																																																																			
Otro cáncer	54	59																																																																																			
Otra enfermedad	65	62																																																																																			
Desconocido	2	-																																																																																			
Total	180 (12,24%)	176 (14,84%)																																																																																			
Tasa de mortalidad cáncer de pulmón (IC95%)	543 (413-700)	544 (410-709)																																																																																			
Tasa de mortalidad global (IC95%)	1655 (1422-1916)	1742 (1494-2019)																																																																																			

Estudio, población		Resultados																																															
<p><b>Cita:</b> The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). 2015 (82)</p> <p><b>Población y país:</b> Ambos sexos, 50-70 años Dinamarca, 1 centro.</p> <p><b>Número de participantes:</b> 4104 (2052 intervención vs. 2052 control).</p> <p><b>Periodo de estudio:</b> Reclutamiento de Octubre de 2004 a Marzo 2006. Seguimiento hasta el 31 de Marzo de 2010.</p> <p><b>Grupo de riesgo:</b> Fumadores de al menos 20 paquetes/año en la actualidad (75,29% (n =1545) grupo TC vs. 76,94% (1579) en grupo control) o en el pasado (abandonó tras la edad de 50 años y abstinencia ≤10 años); 507 (24,70%) en grupo TC y 473(23,05%) en grupo control. Los pacientes debían tener una historia de ≥20 paquetes/año, la media fue de 36,4 p-a en el grupo TC y de 35,9 p-a en el grupo control.</p> <p><b>Comparación:</b> TC vs. No cribado; TC: baja dosis, multidetector, 16 detectores; los pacientes del grupo intervención recibieron un TC basal. Todos los participantes entrevistados clínica anual.</p> <p><b>Grupos de estudio:</b> comparables al inicio.</p> <p><b>Adherencia:</b> La media anual de participación en el grupo de cribado fue 95,5% y en el grupo control fue 93%. Diferencias significativas en la segunda y tercera ronda.</p> <p><b>Estrategia de evaluación de la prueba de imagen:</b> imágenes evaluadas independientemente por dos radiólogos experimentados. Si acuerdo se procuraba el consenso. Las lesiones detectadas se midieron según el diámetro máximo en cortes axiales, y en casos seleccionados se calcularon volúmenes con software semiautomático. Las lesiones con características benignas &lt;15 mm o calcificadas &lt;20 mm y aquellas &lt;5 mm se consideraron negativas. Las lesiones de 5 a 15 mm se consideraron + y se reevaluaron con TC a los 3 meses. Las mayores de 15 mm y crecientes se consideraron + y se remitieron para evaluación diagnóstica, clasificándose como regresivas, estables o crecientes (&gt;25% del volumen).</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Hombres y mujeres, fumadores de al menos 20 paquetes/año en la actualidad o en el pasado (abandonó tras la edad de 50 años y abstinencia &lt;10 años) capaces de subir 36 escalones sin pausa. El volumen expiratorio forzado debía ser al menos 30% del predicho.</p>		<p><b>Nódulos sospechosos detectados en 611 participantes (grupo de intervención)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tamaño Nódulos</th> <th>TC basal</th> <th>1ª ronda</th> <th>2ª ronda</th> <th>3ª ronda</th> <th>4ª ronda</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;5 mm</td> <td>371</td> <td>185</td> <td>102</td> <td>154</td> <td>80</td> <td>892</td> </tr> <tr> <td>5-15 mm</td> <td>151</td> <td>99</td> <td>38</td> <td>51</td> <td>46</td> <td>385</td> </tr> <tr> <td>&gt;15 mm</td> <td>38</td> <td>18</td> <td>14</td> <td>31</td> <td>26</td> <td>127</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>560</td> <td>302</td> <td>154</td> <td>236</td> <td>152</td> <td>1404</td> </tr> <tr> <td>Nódulos nuevos (no detectados en ronda anterior)</td> <td>--</td> <td>160</td> <td>94</td> <td>157</td> <td>58</td> <td>469</td> </tr> </tbody> </table> <p>La frecuencia de nódulos disminuyó en las rondas de incidencia comparadas con la ronda basal (p &lt;0, .001)</p> <p><b>Diagnóstico, sensibilidad y especificidad</b></p> <p><b>Grupo TC:</b> Un total de 198 pacientes de 9800 (2,02%) fue referido al neumólogo para evaluación diagnóstica. Los falsos positivos en la ronda basal fueron un 7,9% (del total de cribados), siendo en las siguientes rondas menor (34/2052: 1,7%; 39/ 1976: 2%; 32/1944: 1,6%; y 35/1851: 1,9%).</p> <p>Se diagnosticaron un total de 69 cánceres. La tasa global de detección fue 0,70%. La basal fue de 0,83% mientras que la media anual en las rondas fue del 0,67%. Se detectó un cáncer de intervalo 10 meses tras la tercera ronda de incidencia, estadio IV, en un paciente, que murió al mes del diagnóstico. No se detectaron imágenes sospechosas en el análisis retrospectivo.</p> <p><b>Grupo control:</b> Se diagnosticaron 24 cánceres. Uno de los pacientes con un cáncer en estadio temprano fue diagnosticado con un TC (contaminación 0,04%).</p> <p>El número de cánceres diagnosticados en el grupo de cribado fue significativamente mayor (p &lt;0,001) pero el número de cánceres en estadios tardíos fue similar en ambos grupos. Los nuevos diagnósticos se mantuvieron altos en el grupo cribado frente al control de una forma consistente (p 0,001).</p>						Tamaño Nódulos	TC basal	1ª ronda	2ª ronda	3ª ronda	4ª ronda	Total	<5 mm	371	185	102	154	80	892	5-15 mm	151	99	38	51	46	385	>15 mm	38	18	14	31	26	127	Total	560	302	154	236	152	1404	Nódulos nuevos (no detectados en ronda anterior)	--	160	94	157	58	469
Tamaño Nódulos	TC basal	1ª ronda	2ª ronda	3ª ronda	4ª ronda	Total																																											
<5 mm	371	185	102	154	80	892																																											
5-15 mm	151	99	38	51	46	385																																											
>15 mm	38	18	14	31	26	127																																											
Total	560	302	154	236	152	1404																																											
Nódulos nuevos (no detectados en ronda anterior)	--	160	94	157	58	469																																											

Estudio, población		Resultados										
<p><b>Criterios de exclusión:</b> Peso &lt;130 kgs; historia de diagnóstico o tratamiento de cáncer; tuberculosis pulmonar; enfermedad que acortase la esperanza de vida &lt;10 años; TC torácico en el año previo por cualquier razón.</p> <p><b>Rondas de cribado:</b> TC basal y 4 rondas de cribado anuales en el grupo intervención.</p> <p><b>Objetivo primario:</b> mortalidad por cáncer de pulmón a 10 años (reducción de al menos el 25%).</p> <p><b>Objetivo secundario:</b> mortalidad global, número de cánceres de pulmón, supervivencia a 5 años, incidencia, estadio al diagnóstico, tasa de resectabilidad, frecuencia de FP.</p> <p><b>Seguimiento:</b> Mediana: 4,81 años en grupo TC y 4,81 años en el grupo control.</p> <p><b>Patrocinador:</b> Ministerio de Interior y Salud de Dinamarca.</p> <p><b>Limitaciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible sesgo de selección (efecto voluntario sano) al invitar al ensayo mediante publicaciones en los medios.</li> <li>• Puede haber existido retraso en el grupo control en el diagnóstico y registro de cánceres.</li> <li>• El pequeño tamaño muestral y el seguimiento corto (&lt;5 años) puede haber influido en no encontrar diferencias en los grupos. Los autores creen que se verá el efecto del cribado sobre la mortalidad del cáncer cuando se equiparen los tiempos de seguimiento.</li> <li>• La contaminación por pruebas (TC realizada fuera del ensayo) en el grupo control fue significativamente mayor que en el grupo de cribado. Los autores consideraron que sin embargo, la contaminación fue moderada y aceptable dentro de los parámetros del estudio.</li> </ul> <p><b>Observaciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los autores encontraron que el programa de cribado aumentaba los costes del sistema sanitario comparado con no cribar. Dicho incremento fue a expensas del hallazgo de resultados positivos (verdaderos y falsos) en los test. Al ajustar por grupo de verdaderos negativos los costes fueron similares en el cribado y en el grupo control.</li> </ul> <p>Abreviaturas: TC: tomografía computadorizada; Rx: radiografía; FP: falso positivo; VPP: valor predictivo positivo; VPn: valor predictivo negativo; NNT: número necesario a tratar (cribar).</p>		Número de cánceres de pulmón por estadio y ronda de cribado (Cáncer de células no pequeñas)										
		Rondas cribado TC						Rondas entrevista grupo control				
		Estadios cáncer	Basal	R1	R2	R3	R4	Total (66)	Basal	R1	R2	R3
IA	8	4	10	4+1*	10	37	1	--	--	1	1	3
IB	1	3	--	2	4	10	--	--	1	1	--	2
IIA	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
IIB	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2	--	2
IIIA	6	1	1	1	1	10	--	1	--	--	--	1
IIIB	2	--	--	1	--	3	--	1	--	--	1	2
IV	--	1	2	3**	--	6	--	1	2	--	--	--
2	2	7	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

\* diagnosticado como un segundo cáncer estado IA en un paciente que tenía ya un cáncer estado IB.  
 \*\* uno de los cánceres fue de intervalo

Número de cánceres de pulmón por estadio y ronda de cribado (Cáncer de células pequeñas)												
Rondas cribado TC						Rondas entrevista grupo control						
Estadios cáncer	Basal	R1	R2	R3	R4	Total (3)	Basal	R1	R2	R3	R4	Total (7)
Limitado	--	1	--	--	--	1	--	1	--	--	--	1
Extendido	--	1	--	--	1	2	--	--	3	1	2	6

**Mortalidad**

Al final del cribado se registraron 328/4104 muertes, 165 en grupo cribado (8,04%) y 163 (7,94%) en el grupo control (p = 0,867 mortalidad global).

En el grupo de cribado las muertes por cáncer de pulmón fueron 39 (1,9%) mientras que el grupo control fueron 38 (1,85%) (2 fallecidos por cáncer de pulmón/ 1000 p-a en grupo TC vs 1,9/1000 p-a en grupo control).

**Seguimiento, efectos adversos**

Se diagnosticaron 45 cánceres de pulmón más en el grupo de cribado (p <0,001), sin cambios en la tasa de mortalidad ni en el número de tumores en estadio avanzado, lo que indicaría sobrediagnóstico.

En la ronda de prevalencia se realizaron 40 procedimientos diagnósticos invasivos, 10 de ellos innecesarios (nódulos benignos). Al final de estudio, el 0,07% de los pacientes fueron sometidos a una intervención quirúrgica por lesiones benignas.

Globalmente, más del 75% de los tumores detectados por cribado se trataron con toracotomía video-asistida (VAT).

## Estudio, población

**Cita:** Multicentric Italian Lung Detection (MILD). 2012 (84)  
**Población y país:** Ambos sexos, de 49 años en adelante, Italia, datos de 1 centro

**Número de participantes:** 4099 (2376 intervención (1190 TC anual y 1186 TC bienal) vs. 1723 control).

**Periodo de estudio:** Reclutamiento comienza en 2005. Datos de seguimiento a 5 años y de comparación a controles históricos (10 años).

**Grupo de riesgo:** Fumadores de al menos 20 paquetes/año en la actualidad (68,6% (n = 1630) grupos TC (810 bienal y 820 anual) vs. 89,7% (1546) en grupo control). Ex fumadores (abstinencia <10 años): 746 (31,4%) en grupos TC (376 bienal y 370 anual) vs 177 (10,3%) en grupo control. Los pacientes debían tener una historia de  $\geq 20$  paquetes/año, la media fue de 39 p-a en los grupos TC y de 38 p-a en el grupo control.

**Comparación:** TC anual vs TC bienal vs. No cribado (observación); TC; baja dosis, multidetector; 16 detectores; Los pacientes del grupo control se incluyeron en un programa de deshabituación tabáquica además de hacerse una prueba de función pulmonar y un análisis de sangre.

**Grupos de estudio:** comparables al inicio, salvo el estatus de fumador actual, que fue mayor en el grupo control (89,7% vs 68,6%).

**Adherencia:** La adherencia en el grupo cribado fue del 95,1% en el grupo con TC bienal y del 96,1% en el grupo con TC anual

**Estrategia de evaluación de la prueba de imagen:** imágenes evaluadas independientemente por dos radiólogos experimentados, uno de los cuales realizó medidas de volumen con software automatizado. Si desacordó un tercer radiólogo evaluaba las imágenes. Las lesiones con volumen de 60 a 250 mm<sup>3</sup> (5-8 mm) fueron valoradas a los 3 meses con nueva TC. Aquellas lesiones > 250 mm<sup>3</sup> se remitieron para evaluación diagnóstica (PET o biopsia). El umbral de crecimiento para malignidad se estableció en  $\geq 25\%$ .

## Resultados

### Resultados de detección en el grupo cribado anual y bienal

	TC anual	TC bienal	Total	Basal
Número de cribados	5714	3763	9477	1035
Test basal+	177	158	335	199
Reevaluación	15%	14%		5,9% (61)
Número de PET	49 (0,9%)	34 (2%)	45	29 (2,6%)
Cualquier cirugía			4	15 (25%)
Cirugía nódulo benigno	2	2	4	5 (8%)
Cáncer diagnosticado	29	20	49	11
Cáncer en TC basal	11	6	17	11

### Diagnóstico, sensibilidad y especificidad

Existieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia acumulada a 5 años entre los grupos de cribado y el grupo control (p = 0,036), con un exceso diagnóstico también significativo (p = 0,025). No existieron diferencias entre el grupo anual y el bienal.

El número de cánceres de intervalo fue igual en los dos grupos de cribado (anual y bienal): 5 en cada grupo.

**Número de cánceres de pulmón por estadio y grupo de cribado (anual y bienal) detectados mediante TC cribado**

Estadios	TC anual (n =29)	TC bienal (n =20)	Total	Basal (n =11)
IA	17 (56,6%)	11 (55%)	28 (57,1%)	6 (55%)
IB	1 (3,4%)	3 (15%)	4 (8,2%)	--
IIA	1 (3,4%)	--	1 (2,0%)	1 (9%)
IIB	1 (3,4%)	1 (5%)	2 (4,1%)	
IIIA	4 (13,8%)	1 (5%)	5 (10,2%)	2 (18%)
IIIB	--	1 (5%)	1 (2,0%)	1 (9%)
IV	5 (17,2%)	3 (15%)	8 (16,3%)	1 (9%)

Adenocarcinoma el más frecuente (6-50,0%). Tanto en el grupo anual como en el bienal se diagnosticaron 5 cánceres fuera del cribado.

Estudio, población	Resultados																																																
<p><b>Criterios de inclusión:</b> Hombres y mujeres, de 49 años en adelante, fumadores de al menos 20 paquetes/año en la actualidad o en el pasado (abstinencia &lt;10 años).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Con historia de cáncer en los 5 años previos al reclutamiento.</p> <p><b>Rondas de cribado:</b> TC basal y rondas anuales (media de 5 TC) o biennales (media de 3 TC) en el grupo de cribado.</p> <p><b>Objetivo primario:</b> mortalidad por cáncer de pulmón (reducción 30%)</p> <p><b>Seguimiento:</b> Mediana: 4,4 años con un máximo de 6 años de seguimiento en cada grupo.</p> <p><b>Patrocinador:</b> Asociación Italiana de Investigación en cáncer (AIRC), Ministerio de Sanidad Italiano, Región Lombarda y Fundación Cariplo.</p> <p><b>Limitaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible sesgo de selección (efecto voluntario sano) al invitar al ensayo mediante publicaciones en los medios.</li> </ul> <p><b>Abreviaturas:</b> TC: tomografía computadorizada; Rx: radiografía; FP: falso positivo; VPP: valor predictivo positivo; VFN: valor predictivo negativo; NNT: número necesario a tratar (cribar).</p>	<p style="text-align: center;"><b>Resultados</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Mortalidad</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Incidencia del cáncer de pulmón y mortalidad (tasa x 100 000 personas-año) a 5 años</b></p> <table border="1" data-bbox="343 87 501 966"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Grupo control</th> <th colspan="2">TC bienal</th> <th colspan="2">TC anual</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Tasa</th> <th>N</th> <th>Tasa</th> <th>N</th> <th>Tasa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Incidencia (p-a)</b></td> <td>6432,9</td> <td>6432,9</td> <td>5470,9</td> <td>5470,9</td> <td>5481,9</td> <td>5481,9</td> </tr> <tr> <td><b>Mortalidad (p-a)</b></td> <td>6449,5</td> <td>6449,5</td> <td>5516,8</td> <td>5516,8</td> <td>5556,7</td> <td>5556,7</td> </tr> <tr> <td><b>Incidencia cáncer pulmón</b></td> <td>20</td> <td>310,9</td> <td>25</td> <td>457,0</td> <td>34</td> <td>620,6</td> </tr> <tr> <td><b>Muertes cáncer de pulmón</b></td> <td>7</td> <td>108,5</td> <td>6</td> <td>108,8</td> <td>12</td> <td>216,0</td> </tr> <tr> <td><b>Mortalidad global</b></td> <td>20</td> <td>310,1</td> <td>20</td> <td>362,5</td> <td>31</td> <td>557,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>No existieron diferencias entre los grupos en la mortalidad por cáncer de pulmón (p =0,21; HR 1,52 IC95% 0,63-3,65 ambos grupos de cribado vs grupo control). Ajustando por edad y estatus fumador el HR fue de 1,64 (IC95% 0,67-4,01).</p> <p>La mortalidad global también fue similar en los grupos (p =0,13; HR 1,39 IC95% 0,83-2,34). Ajustando por edad y estatus fumador el HR fue de 1,40 (IC95% 0,82-2,38).</p> <p>La mortalidad acumulada total entre el grupo de TC anual y una cohorte observacional previa de la misma institución (2000-2010)(169)(estudio piloto de TC anual en 1035 pacientes), muestra una curva similar en los primeros 5 años de seguimiento, con un incremento de la mortalidad en la cohorte prospectiva, consistente con el envejecimiento de los integrantes. (387,6/100 000 p-a al año, 1387,5/100 000 p-a a los 5 años y 2590,0/100 000 p-a a los 10 años.</p> <p><b>Seguimiento, efectos adversos</b></p> <p>En la fase piloto del estudio MILD, el 19,2% de los pacientes mostraron nódulos en la ronda de prevalencia, realizando pruebas de evaluación en el 5,4% de ellos. Se realizaron 16 biopsias de las que el 31% fueron en pacientes sin enfermedad: 3 VATS, 1 toracotomía y 1 toracotomía con lobectomía. Posteriormente, cuando se diseñó este estudio como ECA se realizaron en total más de 9 000 TC; 5 714 anuales y 3 763 biennales. En la ronda basal, el 15% de los TC anuales y el 14% de los biennales precisaron pruebas de evaluación diagnósticas adicionales. Se realizaron 45 procedimientos quirúrgicos en el brazo cribado, de los el 9% fueron por nódulos benignos (2 pacientes en cada brazo cribado).</p>		Grupo control		TC bienal		TC anual		N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	<b>Incidencia (p-a)</b>	6432,9	6432,9	5470,9	5470,9	5481,9	5481,9	<b>Mortalidad (p-a)</b>	6449,5	6449,5	5516,8	5516,8	5556,7	5556,7	<b>Incidencia cáncer pulmón</b>	20	310,9	25	457,0	34	620,6	<b>Muertes cáncer de pulmón</b>	7	108,5	6	108,8	12	216,0	<b>Mortalidad global</b>	20	310,1	20	362,5	31	557,9
	Grupo control		TC bienal		TC anual																																												
	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa																																											
<b>Incidencia (p-a)</b>	6432,9	6432,9	5470,9	5470,9	5481,9	5481,9																																											
<b>Mortalidad (p-a)</b>	6449,5	6449,5	5516,8	5516,8	5556,7	5556,7																																											
<b>Incidencia cáncer pulmón</b>	20	310,9	25	457,0	34	620,6																																											
<b>Muertes cáncer de pulmón</b>	7	108,5	6	108,8	12	216,0																																											
<b>Mortalidad global</b>	20	310,1	20	362,5	31	557,9																																											

Estudio, población		Resultados																																																																																																																																				
<p><b>Cita:</b> Lung Screening Study (LSS). 2004 (58)</p> <p><b>Población y país:</b> Ambos sexos, de 55 a 74 años, EEUU, 6 centros.</p> <p><b>Número de participantes:</b> 3318 (1660 intervención vs. 1658 control).</p> <p><b>Período de estudio:</b> Reclutamiento Septiembre 2000 -Enero 2001</p> <p><b>Grupo de riesgo:</b> Fumadores de al menos 30 paquetes/año en la actualidad (58% (n =1924) global. Ex fumadores (abstinencia ≤10 años): 1.994 (42%) global. Los pacientes debían tener una historia de ≥30 p-a-quetes/año, la media (global) fue de 54 p-a.</p> <p><b>Comparación:</b> TC anual vs Radiografía de Tórax (Rx); TC: baja dosis ; 4-detectores.</p> <p><b>Grupos de estudio:</b> comparables al inicio.</p> <p><b>Adherencia:</b> La adherencia basal fue de 96% en grupo TC y 93% en grupo Rx, posteriormente descendió al 85,8% y al 79,9% respectivamente (ronda de cribado al año).</p> <p><b>Estrategia de evaluación de la prueba de imagen:</b> imágenes evaluadas por los radiólogos designados en cada centro. Las rx se realizaron con 1 única proyección postero-anterior. Cualquier nódulo no calcificado ≥ 4 mm fue considerado +. Otras anomalías se dejaron a criterio del radiólogo. No se definió algoritmo de diagnóstico. Las características de las lesiones para considerarlas como resultado + cambiaron entre la prueba basal y la de primera ronda.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Hombres y mujeres, de 55 a 74 años, asintomáticos, fumadores de al menos 30 paquetes/año en la actualidad o en el pasado (abstinencia &lt; 10 años).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Exploración con TC en los 24 meses previos; Tratamiento para cualquier cáncer (salvo el de piel no melanoma); resección previa de parte o pulmón; participación en otro ensayo de cribado de cáncer o de prevención de cáncer (salvo deshabituación tabáquica).</p>		<p align="center"><b>Resultados de detección basales y al año</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Resultado Basal</th> <th colspan="2">Grupo TC (cribado 1 año)</th> <th colspan="2">Grupo RX (cribado 1 año)</th> <th rowspan="2">% positivos</th> <th rowspan="2">Número criados</th> <th rowspan="2">% positivos</th> </tr> <tr> <th>Pacientes</th> <th>Número criados</th> <th>Pacientes</th> <th>Número criados</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Positivo</td> <td>295</td> <td>228 (77,3%)</td> <td>145</td> <td>104 (71,7%)</td> <td>66,2%</td> <td>104 (71,7%)</td> <td>33,7%</td> </tr> <tr> <td>Negativo</td> <td>1261</td> <td>1146 (90,9%)</td> <td>1395</td> <td>1183 (84,8%)</td> <td>17,6%</td> <td>1183 (84,8%)</td> <td>6,6%</td> </tr> <tr> <td>No realizado</td> <td>73</td> <td>24 (32,9%)</td> <td>108</td> <td>30 (27,8%)</td> <td>29,2%</td> <td>30 (27,8%)</td> <td>6,7%</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>1629</td> <td>1398 (85,8%)</td> <td>1648</td> <td>1317 (79,9%)</td> <td>25,8%</td> <td>1317 (79,9%)</td> <td>8,7%</td> </tr> <tr> <td>Sin nódulos</td> <td>1031</td> <td>Basal</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Con nódulos</td> <td>335</td> <td>254 (24,63%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>242 (72,23%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Procedimientos diagnósticos tras resultado positivo en el cribado</th> <th colspan="2">Grupo TC n (%)</th> <th colspan="2">Grupo RX n (%)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tests + al año</td> <td>360</td> <td></td> <td>115</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pérdidas seguimiento +</td> <td>9 (2,5)</td> <td></td> <td>4 (3,5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cualquier procedimiento</td> <td>332 (95)</td> <td></td> <td>101 (91)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Comparación con rx o TC previos</td> <td>231 (66)</td> <td></td> <td>57 (51)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rx de tórax</td> <td>64 (18)</td> <td></td> <td>45 (41)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TC torácico</td> <td>140 (40)</td> <td></td> <td>55 (50)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tests funcionales pulmonares</td> <td>70 (20)</td> <td></td> <td>14 (13)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Broncoscopia</td> <td>14 (4)</td> <td></td> <td>8 (7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Blopsi/ resección</td> <td>18 (5)</td> <td></td> <td>10 (9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cáncer diagnosticado</td> <td>8 (2)</td> <td></td> <td>9 (8)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>La adherencia fue significativamente menor en sujetos con resultado + en prueba basal que en los sujetos con pruebas negativas basales (p &lt;0,0001)</p>						Resultado Basal	Grupo TC (cribado 1 año)		Grupo RX (cribado 1 año)		% positivos	Número criados	% positivos	Pacientes	Número criados	Pacientes	Número criados	Positivo	295	228 (77,3%)	145	104 (71,7%)	66,2%	104 (71,7%)	33,7%	Negativo	1261	1146 (90,9%)	1395	1183 (84,8%)	17,6%	1183 (84,8%)	6,6%	No realizado	73	24 (32,9%)	108	30 (27,8%)	29,2%	30 (27,8%)	6,7%	Total	1629	1398 (85,8%)	1648	1317 (79,9%)	25,8%	1317 (79,9%)	8,7%	Sin nódulos	1031	Basal						Con nódulos	335	254 (24,63%)								242 (72,23%)						Procedimientos diagnósticos tras resultado positivo en el cribado	Grupo TC n (%)		Grupo RX n (%)		n	%	n	%	Tests + al año	360		115		Pérdidas seguimiento +	9 (2,5)		4 (3,5)		Cualquier procedimiento	332 (95)		101 (91)		Comparación con rx o TC previos	231 (66)		57 (51)		Rx de tórax	64 (18)		45 (41)		TC torácico	140 (40)		55 (50)		Tests funcionales pulmonares	70 (20)		14 (13)		Broncoscopia	14 (4)		8 (7)		Blopsi/ resección	18 (5)		10 (9)		Cáncer diagnosticado	8 (2)		9 (8)	
Resultado Basal	Grupo TC (cribado 1 año)		Grupo RX (cribado 1 año)		% positivos	Número criados	% positivos																																																																																																																															
	Pacientes	Número criados	Pacientes	Número criados																																																																																																																																		
Positivo	295	228 (77,3%)	145	104 (71,7%)	66,2%	104 (71,7%)	33,7%																																																																																																																															
Negativo	1261	1146 (90,9%)	1395	1183 (84,8%)	17,6%	1183 (84,8%)	6,6%																																																																																																																															
No realizado	73	24 (32,9%)	108	30 (27,8%)	29,2%	30 (27,8%)	6,7%																																																																																																																															
Total	1629	1398 (85,8%)	1648	1317 (79,9%)	25,8%	1317 (79,9%)	8,7%																																																																																																																															
Sin nódulos	1031	Basal																																																																																																																																				
Con nódulos	335	254 (24,63%)																																																																																																																																				
		242 (72,23%)																																																																																																																																				
Procedimientos diagnósticos tras resultado positivo en el cribado	Grupo TC n (%)		Grupo RX n (%)																																																																																																																																			
	n	%	n	%																																																																																																																																		
Tests + al año	360		115																																																																																																																																			
Pérdidas seguimiento +	9 (2,5)		4 (3,5)																																																																																																																																			
Cualquier procedimiento	332 (95)		101 (91)																																																																																																																																			
Comparación con rx o TC previos	231 (66)		57 (51)																																																																																																																																			
Rx de tórax	64 (18)		45 (41)																																																																																																																																			
TC torácico	140 (40)		55 (50)																																																																																																																																			
Tests funcionales pulmonares	70 (20)		14 (13)																																																																																																																																			
Broncoscopia	14 (4)		8 (7)																																																																																																																																			
Blopsi/ resección	18 (5)		10 (9)																																																																																																																																			
Cáncer diagnosticado	8 (2)		9 (8)																																																																																																																																			

Estudio, población	Resultados																																																																							
<p><b>Rondas de cribado:</b> TC basal y ronda de cribado al año en grupo TC vs rx basal y ronda de Rx al año en grupo Rx. A aquellos participantes diagnosticados de cáncer de pulmón no se les ofreció más rondas de cribado.</p> <p><b>Objetivo primario:</b> mortalidad por cáncer de pulmón.</p> <p><b>Seguimiento:</b> 2 años con resultados a un año.</p> <p><b>Patrocinador:</b> National Cancer Institute (NCI).</p> <p><b>Limitaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No se redefinió algoritmo de diagnóstico. Las características de las lesiones para considerarlas como resultado + cambiaron entre la prueba basal y la de primera ronda. A pesar de las definiciones para un resultado del test positivo, existieron discrepancias en los diagnósticos de los radiólogos (variabilidad interobservador)</li> <li>La comunicación por carta de los resultados basales en aquellos casos negativos pudo haber contribuido al descenso de adherencia para la ronda de cribado al año, al no haber un seguimiento más estrecho de los participantes.</li> <li>No se presentan datos de mortalidad ni de pérdidas en el seguimiento (salvo en el caso de pacientes con resultados +, 0,04% en ambos grupos). Los resultados negativos no se siguieron sistemáticamente, y los FN pueden estar infraestimados.</li> </ul> <p><b>Abreviaturas:</b> TC: tomografía computarizada; Rx: radiografía; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; NNT: número necesario a tratar (cribar).</p>	<p><b>Diagnóstico, sensibilidad y especificidad</b></p> <p><b>Grupo TC:</b> La positividad global fue del 25,8%. Se mantuvieron resultados + en el test a un año en el 66,2% de los pacientes y fue del 17,6% en pacientes con un resultado negativo basal. Un 42% de los pacientes con un cribado positivo tenía un resultado positivo basal. La proporción acumulada de resultados positivos tras prueba basal y cribado al año fue del 34,5% (IC95% 32,1%-36,9%). Un total de 506 pacientes (31%) recibieron al menos un resultado falso positivo. El 2% fueron verdaderos positivos (n =38). El riesgo acumulado para un FP fue del 21% (IC95% 19-23) en la prueba basal y aumentó al 33% (IC95% 31- 35) en la ronda de cribado. No existieron falsos negativos.</p> <p><b>Grupo Rx:</b> La positividad global fue del 8,7%. Se mantuvieron resultados + en el test a un año en el 33,7% de los pacientes y fue del 17,6% en pacientes con un resultado negativo basal. La proporción acumulada de resultados positivos tras prueba basal y cribado al año fue del 15,8% (IC95% 13,9%-17,6%). Un total de 216 pacientes (14%) recibieron al menos un resultado falso positivo. Un 1% fueron verdaderos positivos (n =16). El riesgo acumulado para un FP fue del 9% (IC95% 8-11) en la prueba basal y aumentó al 15% (IC95% 13-16) en la ronda de cribado. 4 resultados fueron falsos negativos (0,2%).</p> <p><b>Número de cánceres de pulmón por estadio y ronda de cribado</b></p> <table border="1" data-bbox="497 74 674 977"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Estados cáncer</th> <th colspan="4">Cribado con TC</th> <th colspan="4">Cribado con Rx</th> </tr> <tr> <th>Basal</th> <th>Ronda al año</th> <th>Cáncer Intervalo</th> <th>Total</th> <th>Basal</th> <th>Ronda al año</th> <th>Cáncer intervalo</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>16</td> <td>2</td> <td>1*</td> <td>19 (48%)</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>--</td> <td>8 (40%)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>3</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>3 (8%)</td> <td>--</td> <td>1</td> <td>--</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>--</td> <td>11 (28%)</td> <td>--</td> <td>4</td> <td>1***</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1**</td> <td>5 (13%)</td> <td>--</td> <td>1</td> <td>3***</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Desconocido</td> <td>2</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>2 (5%)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>--</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>30</td> <td>8</td> <td>2</td> <td>40</td> <td>7</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table> <p>*No realizada prueba basal; **Prueba + en basal, diagnóstico a más de 1 año del cribado basal; ***Cribado basal negativo.</p> <p><b>Mortalidad</b></p> <p>No recogido</p> <p><b>Seguimiento, efectos adversos</b></p> <p>Repeticion de imágenes en pacientes con al menos 1 FP: Grupo TC: 61% (n =308); Grupo Rx: 51% (n = 110)</p> <p>Procedimientos invasivos en pacientes con al menos 1 FP: Grupo TC: 7% (el más frecuente la broncoscopia con un 5%); Grupo Rx: 4%. En ambos grupos un 2% de procedimientos quirúrgicos para procesos benignos (8 en grupo TC y 4 en grupo Rx).</p> <p>En la ronda de cribado al año, se encontró que el aumento de edad y de paquetes-año estaban asociados a un mayor número de FP en radiografía y TC, respectivamente (OR 2,03 IC95% [1,23-3,36] y OR 1,53 IC95%[1,08-2,18]).</p> <p>La contaminación cruzada de pruebas fue del 3,5% en el grupo Rx y del 30% en el grupo TC.</p> <p><b>Efectos adversos:</b> 6 pacientes (5 de ellos con diagnóstico de cáncer de pulmón) tuvieron complicaciones posiblemente relacionadas con evaluación diagnóstica. En el grupo TC el paciente sin cáncer presentó una traqueobronquitis y 3 pacientes con cáncer diagnosticado sufrieron una infección de herida quirúrgica, un neumotórax y una neumonía con fallo respiratorio agudo. En el grupo de Rx 2 pacientes (con cáncer de pulmón) desarrollaron trombosis venosa profunda.</p>	Estados cáncer	Cribado con TC				Cribado con Rx				Basal	Ronda al año	Cáncer Intervalo	Total	Basal	Ronda al año	Cáncer intervalo	Total	I	16	2	1*	19 (48%)	6	2	--	8 (40%)	II	3	--	--	3 (8%)	--	1	--	1	III	6	5	--	11 (28%)	--	4	1***	5	IV	3	1	1**	5 (13%)	--	1	3***	4	Desconocido	2	--	--	2 (5%)	1	1	--	2	Total	30	8	2	40	7	9	4	20
Estados cáncer	Cribado con TC				Cribado con Rx																																																																			
	Basal	Ronda al año	Cáncer Intervalo	Total	Basal	Ronda al año	Cáncer intervalo	Total																																																																
I	16	2	1*	19 (48%)	6	2	--	8 (40%)																																																																
II	3	--	--	3 (8%)	--	1	--	1																																																																
III	6	5	--	11 (28%)	--	4	1***	5																																																																
IV	3	1	1**	5 (13%)	--	1	3***	4																																																																
Desconocido	2	--	--	2 (5%)	1	1	--	2																																																																
Total	30	8	2	40	7	9	4	20																																																																

Estudio, población	Resultados																																																															
<p><b>Cita:</b> German Lung Cancer Screening Intervention trial (LUSI). 2015 (83)</p> <p><b>Población y país:</b> Ambos sexos, de 50 a 69 años, Alemania, 1 centro.</p> <p><b>Número de participantes:</b> 4052 (2029 intervención vs. 2023 control).</p> <p><b>Período de estudio:</b> Reclutamiento 23 Octubre 2007- 11 Abril 2011.</p> <p><b>Grupo de riesgo:</b> Fumadores de al menos 15 paquetes/ año en la actualidad (50,2% (n = 1259) grupo TC vs. 49,8% (n =1247) en grupo control). Ex fumadores (abstinencia &lt;10 años): 770 (49,8%) en grupo TC vs 775 (50,2%) en grupo control. Los pacientes debían tener una historia de ≥15 paquetes/año</p> <p><b>Comparación:</b> TC anual vs. No cribado (observación): TC: baja dosis (1,6-2 mSv), multidetector, 16 detectores hasta 2010; 128 detectores posteriormente. Todos los pacientes muestra de sangre para futuros análisis de biomarcadores y programa de deshabitación tabáquica. Grupo intervención recibió TC basal.</p> <p><b>Grupos de estudio:</b> comparables al inicio.</p> <p><b>Adherencia:</b> Casi el 90% de los participantes realizaron 4 rondas de TC</p> <p><b>Estrategia de evaluación de la prueba de imagen:</b> imágenes evaluadas por radiólogos especializados. Software volumétrico. Un radiólogo senior revisó todos los nódulos sospechosos. Resultado sospechoso si nódulo &gt;5 mm. Repetición de la prueba a los 6 meses si 5-7 mm; 3 meses si 8-10 mm e inmediatamente si &gt;10 mm. Características de malignidad tales como apariencia estrallada, patrón semisólido o radiolucencia central se repetía inmediatamente también. Se calculó el tiempo de duplicación de volumen (VDI) que si estaba por encima de 600 días se consideraba negativo, entre 400-600 repetición de prueba a los 3 o 6 meses (7,5-10 mm o 7,5 mm de diámetro respectivamente) y &lt;400 días o &gt;10 mm repetición inmediata de prueba.</p>	<p><b>Diagnóstico, sensibilidad y especificidad</b></p> <p><b>Grupo TC:</b> La tasa de detección en la primera ronda (basal) fue 1,1% y disminuyó en las siguientes (0,6%; 0,5%; 0,4% y 0,4%). Los falsos positivos en la primera ronda: 21,1% (22,2% reevaluación – 1,1% tasa de detección) (FP de las rondas de incidencia: 4,06%, 3,51%, 5,20% y 5,24%).</p> <p>Tasa de repetición de TC total (basal): 26,6% (540/2029). En aumento en las sucesivas rondas de incidencia (29,01%, 28,61%, 30,5% y 31,8%).</p> <p>Incidencia de cáncer de pulmón: 674 casos por 100 000 personas año en el grupo cribado y 363 por 100 000 personas año en grupo control; La incidencia acumulada de cáncer avanzado fue mayor en el grupo control, así como la tasa de detección de estos estadios, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Estas tasas de detección fueron decrecientes en el grupo cribado y en el grupo control tras la segunda y tercera ronda respectivamente (TC: 0,25%; 0,35%; 0,15%; 0,10%; 0,06% y Control: 0,20%; 0,35%; 0,40%; 0,35%; 0,19%).</p> <p><b>Número de cánceres de pulmón por estadio y ronda de cribado.</b></p>																																																															
	<p style="text-align: center;"><b>Grupo de cribado con TC</b></p> <table border="1" data-bbox="614 87 876 970"> <thead> <tr> <th>Estadios cáncer</th> <th>Basal (Ronda1)</th> <th>Ronda al año (Ronda 2)</th> <th>Ronda 3</th> <th>Ronda 4</th> <th>Ronda 5</th> <th>Cáncer Intervalo (Ronda detección)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IA</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>1 (R3)</td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>IIA</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>IIA</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (R4)</td> </tr> <tr> <td>IIIB</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (basal y R3)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>23</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	Estadios cáncer	Basal (Ronda1)	Ronda al año (Ronda 2)	Ronda 3	Ronda 4	Ronda 5	Cáncer Intervalo (Ronda detección)	IA	10	5	6	6	5	1 (R3)	IB	7	1	1	1	0	0	IIA	1	0	1	0	1	0	IB	1	1	0	1	0	0	IIA	3	1	1	0	1	1 (R4)	IIIB	0	1	0	0	0	0	IV	1	2	0	0	0	2 (basal y R3)	Total	23	11	9	8	7	4
Estadios cáncer	Basal (Ronda1)	Ronda al año (Ronda 2)	Ronda 3	Ronda 4	Ronda 5	Cáncer Intervalo (Ronda detección)																																																										
IA	10	5	6	6	5	1 (R3)																																																										
IB	7	1	1	1	0	0																																																										
IIA	1	0	1	0	1	0																																																										
IB	1	1	0	1	0	0																																																										
IIA	3	1	1	0	1	1 (R4)																																																										
IIIB	0	1	0	0	0	0																																																										
IV	1	2	0	0	0	2 (basal y R3)																																																										
Total	23	11	9	8	7	4																																																										

Estudio, población	Resultados
<p><b>Criterios de inclusión:</b> Hombres y mujeres, de 50 a 69 años en adelante, fumadores de al menos 15 paquetes/año en la actualidad o en el pasado (abstinencia &lt;10 años).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Historia de cáncer en los 5 años previos al reclutamiento. Contraindicación para cirugía de pulmón; Esperanza de vida &lt;10 años por enfermedad concomitante.</p> <p><b>Rondas de cribado:</b> TC basal y 4 rondas anuales en el grupo de cribado. A aquellos participantes diagnosticados de cáncer de pulmón no se les ofreció más rondas de cribado, pero sí una entrevista clínica anual con variables de calidad de vida adicionales.</p> <p><b>Objetivo primario:</b> mortalidad por cáncer de pulmón (reducción 20%)</p> <p><b>Seguimiento:</b> Resultados a 3 años, con un máximo de 6,5 años en los participantes más antiguos.</p> <p><b>Patrocinador:</b> 2007-2010 Fundación Alemana de Investigación y el <i>Dietmar-Hopp-Stiftung</i>; 2010-2013 Fundación Alemana de Investigación y Centro Alemán de Investigación en Pulmón (Ministerio Alemán de Investigación)</p> <p><b>Limitaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-No presentan datos de su objetivo primario (mortalidad específica cáncer de pulmón) aunque los autores lo justifican en su discusión, aduciendo que se trataría de un análisis interino que no estaba contemplado en el diseño del estudio.</li> </ul>	<p><b>Mortalidad</b></p> <p>La mortalidad global acumulada fue de 54 muertes en el grupo control y 43 muertes en el grupo TC a los 5 años de la aleatorización, con una tendencia similar en los dos primeros años que fue diferenciándose ligeramente en los posteriores.</p> <p>Mortalidad específica por cáncer de pulmón no presentada (análisis interino no realizado)</p> <p><b>Seguimiento, efectos adversos</b></p> <p>Procedimientos diagnósticos invasivos (biopsias): 81 (0,88%) de las que: resultado benigno: 23 ; resultado malignidad: 58</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ronda basal: número de biopsias 31 (1,5%) de las que 9 obtuvieron un resultado benigno y 22 de malignidad.</li> <li>• Rondas de incidencia: total número de biopsias 48 (0,68%) de las que 13 obtuvieron un resultado benigno y 35 de malignidad.</li> </ul> <p><b>Efectos adversos:</b> No recogidos</p> <p><b>Observaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Importante disminución de reevaluación de pacientes en las rondas 2-4.</li> <li>• Se realizó un análisis hipotético de reevaluaciones en el caso de que sólo se tuviera en cuenta el tamaño del nódulo y no las imágenes previas obteniendo resultados de casi el 30% de repetición de TC/falsos positivos en todas las rondas lo que contrasta con la reducción real ocurrida. Los autores concluyen que es imprescindible disponer de las imágenes previas y un sistema altamente organizado para reducir los falsos positivos.</li> </ul>



## Estudio, población

Cualquier cambio o aparición de componente sólido también se consideró positiva.

Para la evaluación de cánceres de intervalo, dos radiólogos experimentados compararon las imágenes de cribado con las imágenes de diagnóstico, analizando retrospectivamente si habría sido posible detectar el cáncer de pulmón.

**Criterios de inclusión:** Hombres y mujeres asintomáticos de entre 50 y 75 años con historia de fumador de  $\geq 15$  cig/día durante  $>25$  años ( $>18,75$  paq/año) o  $\geq 10$  cig/día durante  $>30$  años ( $>15$  paq/año). En el caso de haber dejado de fumar  $\leq 10$  años de abstinencia.

**Criterios de exclusión:** Moderada o mala salud (autobarefacción cuestionario SF-36); incapacidad para subir dos pisos por escaleras; Peso corporal  $\geq 140$  kilos; Historia de cáncer actual o pasado (renal, melanoma o cáncer de mama); Cáncer de pulmón diagnosticado hace menos de 5 años o más de 5 años pero que sigue en tratamiento; TC torácico realizado hace menos de un año.

**Rondas de cribado:** A intervalos crecientes, 1, 2 y de 2 a 5 años. Aquellos participantes diagnosticados de cáncer de pulmón no se les ofreció más rondas de cribado.

**Objetivo primario:** mortalidad por cáncer de pulmón (reducción de al menos un 25% a 10 años). Evaluación cáncer de intervalo.

**Seguimiento:** Mediana: 8;16 años (RIQ:7,56-8,56).

**Abreviaturas:** TC: tomografía computerizada; Rx: radiografía; FP: falso positivo; VPP: valor predictivo positivo; VPn: valor predictivo negativo; Cr: NNT: número necesario a tratar (cribar); RIQ: rango intercuartílico; Cr: Cribado; Int1: Cáncer de intervalo a 1 año de seguimiento; Int2: Cáncer de intervalo a 2 años de seguimiento; TI: total cáncer intervalo

## Resultados

### Número de cánceres de pulmón por estadio y ronda de cribado (sólo grupo intervención)

#### Grupo de cribado con TC

Estadios cáncer	Ronda 1		Ronda 2		Ronda 3		Total						
	Cribado	Intervalo	Cr	Int1	Cr	Int1	Cr	Int2*	Int1	Int2	TI	Total	
IA	41(62%)	0	4(173%)	0	1(8%)	48(65%)	0	2(50%)	130(66%)	0	3(19%)	3(6%)	133(68%)
IB	3(5%)	0	1(2%)	0	0	6(8%)	0	0	10(5%)	0	0	0	10(4%)
IIA	5(8%)	0	4(7%)	0	0	3(4%)	0	0	12(6%)	0	0	0	12(5%)
IIB	0	0	0	0	1(8%)	0	1(14%)	1(25%)	0	1(5%)	2(13%)	3(9%)	3(1%)
IIIA	10(15%)	0	6(11%)	0	3(25%)	13(18%)	0	0	29(15%)	0	3(19%)	3(6%)	32(14%)
IIIB	3(5%)	1(20%)	2(4%)	0	0	1(1%)	1(14%)	0	6(3%)	2(11%)	0	2(6%)	8(3%)
IV	4(6%)	4(80%)	2(4%)	7(100%)	7(85%)	3(4%)	5(71%)	1(25%)	9(5%)	16(64%)	8(50%)	24(69%)	33(14%)
Total	66	5	56	7	12	74	7	4	196	19	16	35	231

\*Nuevos cánceres de intervalo diagnosticados en el segundo año de seguimiento

### Mortalidad

El único dato de mortalidad presentado en el estudio NELSON es la mortalidad del grupo control comparada con una cohorte de pacientes elegibles para el cribado que no respondieron al reclutamiento. Estos tuvieron una tasa de mortalidad global mayor que el brazo control ( $p < 0,001$ ), también debido a todos los tipos de cáncer ( $p = 0,002$ ), enfermedad cardiovascular ( $p < 0,001$ ), enfermedades respiratorias ( $p = 0,018$ ), y otras enfermedades no respiratorias o cardiovasculares ( $p < 0,001$ ). A pesar de una tasa mayor de mortalidad por cáncer en los pacientes no respondedores, la proporción fue mayor entre los participantes (62,4% vs 54,9%) (57).

### Limitaciones:

- no se presentan datos de mortalidad, ni datos del grupo control, sin análisis realizado.

Estudio, población		Resultados																																																																																																																																																																														
<p><b>Cita:</b> Italian Lung Study (ITALUNG), 2013 (ref.)</p> <p><b>Población y país:</b> Ambos sexos, de 55 a 69 años, Italia, 5 centros.</p> <p><b>Número de participantes:</b> 3206 (1613 intervención vs. 1593 control).</p> <p><b>Período de estudio:</b> Reclutamiento 2004-2006.</p> <p><b>Grupo de riesgo:</b> Fumadores de al menos 20 paquetes/año en la actualidad (64,8% (n =2078) global. Grupo TC 1060 (65,71%) vs. 63,91% (n =1018) en grupo control). Ex fumadores (abstinencia &lt;10 años): 1128 (35,2%) global. En grupo TC 553 (34,28%) vs 575 (36,1%) en grupo control. Los pacientes debían tener una historia de ≥20 paquetes/año, la media en el grupo TC fue de 42,9 p-a y en el grupo control fue de 41,6 p-a.</p> <p><b>Comparación:</b> TC anual vs. No cribado (observación): TC: baja dosis (1,2 mSv) con 1 detector o múltiples (4,16 o 64 detectores). Reclutamiento para estudio de biomarcadores e invitación a programa de des-habitación tabáquica.</p> <p><b>Grupos de estudio:</b> comparables al inicio.</p> <p><b>Adherencia:</b> 87,10% en el TC basal, 79,80% en la ronda 4. El 90% de los pacientes completó las cuatro rondas de cribado.</p> <p><b>Estrategia de evaluación de la prueba de imagen:</b> Imágenes analizadas por dos radiólogos independientemente, en caso de desacuerdo manual de los nódulos. Test negativo: anomalías y nódulos sólidos no calcificados &lt;5 mm y no sólidos &lt;10 mm. Test positivo: Nódulos sólidos ≥5 mm y mixtos ≥10 mm. La evaluación se realizó con derivación al neumólogo y TC de seguimiento, antibióticos, FDG-PET, PAAF o fibro-broncoscopia.</p>		<p><b>Rondas de cribado y reevaluación posterior (sólo grupo cribado)</b></p> <p><b>Sólo datos de grupo intervención</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>T0</th> <th>T1</th> <th>T2</th> <th>T3</th> <th>T1-T3</th> <th>T0-T3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Participantes</td> <td>1613</td> <td>1593</td> <td>1589</td> <td>1581</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Número cribados (%)</td> <td>1406 (87,10%)</td> <td>1356 (85,10%)</td> <td>1308 (82,30%)</td> <td>1263 (79,80%)</td> <td>3927</td> <td>5333</td> </tr> <tr> <td>Resultado positivo</td> <td>426 (30,30%)</td> <td>234 (17,30%)</td> <td>211 (16,10%)</td> <td>173 (13,70%)</td> <td>618 (15,80%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TC de seguimiento*</td> <td>366</td> <td>225</td> <td>202</td> <td>173</td> <td>600</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>Positivo</td> <td>14</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>18</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Indeterminado</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Negativo</td> <td>44</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>19</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>60</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>12</td> <td>42</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>Positivo</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>16</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Negativo</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Inadecuada</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>18</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>9</td> <td>20</td> <td>38</td> </tr> </tbody> </table> <p>*a 1, 3 o 6 meses; **se realizaron 97 FDG-PET en 92 pacientes para 102 lesiones clínic; ***Guía por TC. Se obtuvieron 38 PAAF en 34 personas para 38 lesiones.</p> <p><b>Número de cánceres de pulmón por estadio y ronda de cribado.</b></p> <p>* 2 adenocarcinomas en 1 paciente ** Número de pacientes con cáncer, excluidos 3 carcinoides y 3 cánceres de célula pequeña (pacientes con más de un tipo de tumor)***a paciente con carcinoma difuso, no estadado</p> <p><b>Resultados de la reevaluación de nódulos:</b></p> <p><b>Número de cánceres de pulmón por estadio y ronda de cribado.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Estados cáncer</th> <th colspan="7">Grupo de cribado con TC</th> </tr> <tr> <th>T0</th> <th>T1</th> <th>T2</th> <th>T3</th> <th>T1-T3</th> <th>T0-T3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Limitado</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Estadio IA</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>4*</td> <td>5</td> <td>12</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Estadio IB</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Estados IIA</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Estadio IIB</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Estadio IIIA</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Estadio IIIB</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Estadio IV</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Total**</td> <td>18</td> <td>2***</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>17</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table> <p>**2 adenocarcinomas en 1 paciente; ***Número de pacientes con cáncer, excluidos 3 carcinoides y 3 cánceres de célula pequeña (pacientes con más de un tipo de tumor); ****a paciente con carcinoma difuso, no estadado.</p>								T0	T1	T2	T3	T1-T3	T0-T3	Participantes	1613	1593	1589	1581			Número cribados (%)	1406 (87,10%)	1356 (85,10%)	1308 (82,30%)	1263 (79,80%)	3927	5333	Resultado positivo	426 (30,30%)	234 (17,30%)	211 (16,10%)	173 (13,70%)	618 (15,80%)		TC de seguimiento*	366	225	202	173	600	96	Positivo	14	7	7	4	18	32	Indeterminado	2	1	2	2	5	7	Negativo	44	7	6	6	19	63	Total	60	15	15	12	42	102	Positivo	12	5	4	7	16	28	Negativo	3	1	0	2	3	6	Inadecuada	3	0	1	0	1	4	Total	18	6	5	9	20	38	Estados cáncer	Grupo de cribado con TC							T0	T1	T2	T3	T1-T3	T0-T3	Limitado	2	0	0	0	0	2	Estadio IA	9	3	4*	5	12	21	Estadio IB	2	1	2	0	3	5	Estados IIA	0	0	0	0	0	0	Estadio IIB	2	0	1	0	1	3	Estadio IIIA	1	0	1	0	1	2	Estadio IIIB	1	0	1	1	2	3	Estadio IV	4	0	0	0	0	4	Total**	18	2***	9	6	17	35
	T0	T1	T2	T3	T1-T3	T0-T3																																																																																																																																																																										
Participantes	1613	1593	1589	1581																																																																																																																																																																												
Número cribados (%)	1406 (87,10%)	1356 (85,10%)	1308 (82,30%)	1263 (79,80%)	3927	5333																																																																																																																																																																										
Resultado positivo	426 (30,30%)	234 (17,30%)	211 (16,10%)	173 (13,70%)	618 (15,80%)																																																																																																																																																																											
TC de seguimiento*	366	225	202	173	600	96																																																																																																																																																																										
Positivo	14	7	7	4	18	32																																																																																																																																																																										
Indeterminado	2	1	2	2	5	7																																																																																																																																																																										
Negativo	44	7	6	6	19	63																																																																																																																																																																										
Total	60	15	15	12	42	102																																																																																																																																																																										
Positivo	12	5	4	7	16	28																																																																																																																																																																										
Negativo	3	1	0	2	3	6																																																																																																																																																																										
Inadecuada	3	0	1	0	1	4																																																																																																																																																																										
Total	18	6	5	9	20	38																																																																																																																																																																										
Estados cáncer	Grupo de cribado con TC																																																																																																																																																																															
	T0	T1	T2	T3	T1-T3	T0-T3																																																																																																																																																																										
Limitado	2	0	0	0	0	2																																																																																																																																																																										
Estadio IA	9	3	4*	5	12	21																																																																																																																																																																										
Estadio IB	2	1	2	0	3	5																																																																																																																																																																										
Estados IIA	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																										
Estadio IIB	2	0	1	0	1	3																																																																																																																																																																										
Estadio IIIA	1	0	1	0	1	2																																																																																																																																																																										
Estadio IIIB	1	0	1	1	2	3																																																																																																																																																																										
Estadio IV	4	0	0	0	0	4																																																																																																																																																																										
Total**	18	2***	9	6	17	35																																																																																																																																																																										

## Estudio, población

**Criterios de inclusión:** Hombres y mujeres, de 55 a 69 años en adelante, fumadores de al menos 20 paquetes/año en la actualidad o en el pasado (abstinencia <10 años).

**Criterios de exclusión:** Historia de cáncer salvo cáncer de piel no melanoma, condición general que contraindique cirugía de pulmón;

**Rondas de cribado:** TC basal y rondas anuales en el grupo de cribado hasta completar 7 años tras la aleatorización. A aquellos participantes diagnosticados de cáncer de pulmón no se les ofreció más rondas de cribado.

**Objetivo primario:** mortalidad por cáncer de pulmón.

**Seguimiento:** Resultados tras 4 rondas de cribado, con un máximo de 7 años tras la aleatorización.

**Patrocinador:** Departamento de Salud de la Región de Toscana.

### Limitaciones:

- no se presentan datos de mortalidad, ni datos del grupo control, sin análisis realizado.

**Abreviaturas:** TC: tomografía computadorizada; Rx: radiografía; FDG-PET: tomografía por emisión de positrones Fluorodeoxiglucosa (F18); PAAF: punción aspiración con aguja fina; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VPP: valor predictivo positivo; VFN: valor predictivo negativo; NNT: número necesario a tratar (cribar); mtx: metástasis.

## Resultados

### Resultados de la reevaluación de nódulos:

#### Solo grupo TC

Prueba diagnóstica	VP	VN	FP	FN	Total
Ronda Basal	16	40	0	4	60
Rondas Repetición	16	17	7	2	42
Total	32	57	7	6	102
Ronda Basal	10	3	0	1	14
Rondas Repetición	17	4	1	2	24
Total	27	7	1	3	38

<sup>1</sup> PAAF guiada con ecografía transesofágica

Se diagnosticaron **2 cánceres de intervalo**, 1 cáncer de células pequeñas extendido entre la 2ª y 3ª ronda, y 1 cáncer de células no pequeñas estadio IV entre la 3ª y 4ª ronda de cribado.

### Mortalidad

Sin datos

### Seguimiento, efectos adversos

De 38 procedimientos de PAAF 11 sufrieron un neumotórax (29%), requiriendo drenaje torácico un 18% (2/11 pacientes).

Un 10% de las resecciones quirúrgicas que se realizaron resultaron ser patologías benignas (4/38 pacientes). Se llevaron a cabo 30 fibrobronoscopias (2,1% del total de cribados basales)

Se detectaron 5 lesiones malignas extrapulmonares (2 mesoteliomas, 1 mtx de cáncer de mama y 1 mtx de cáncer renal, y 1 timoma).



## Anexo VII. Riesgo de sesgo para ensayos clínicos (Colaboración Cochrane)

<b>LSS, 20</b>		
<b>Item</b>	<b>Apoyo para la valoración</b>	<b>Evaluación</b>
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Generación por ordenador.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No se indica aunque no parece constituir un sesgo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	No se indica. Lectura por radiólogos certificados	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompleto	Se recogen datos de contaminación cruzada de pruebas Cambios en el protocolo de definición de resultados positivos durante el estudio	Alto riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	Se analizan las variables predefinidas en la metodología	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
	Posible sesgo del voluntario sano (efecto llamada)	Alto riesgo
<b>Valoración global: Riesgo moderado</b>		

<b>NLST, 2011</b>		
<b>Item</b>	<b>Apoyo para la valoración</b>	<b>Evaluación</b>
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Generación por ordenador.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No se indica aunque no parece constituir un sesgo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	No se indica. Lectura por radiólogos con protocolo específico NLST.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompleto	No se detecta manejo incompleto de los resultados	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	Se analizan las variables predeterminadas en la metodología	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
	Posible sesgo del voluntario sano (efecto llamada)	
<b>Valoración global: Riesgo bajo</b>		

<b>DANTE, 2015</b>		
<b>Item</b>	<b>Apoyo para la valoración</b>	<b>Evaluación</b>
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Aleatorización por bloques permutados y estratificado por centro generada por ordenador.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No se indica, aunque no parece constituir un sesgo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Las imágenes fueron evaluadas por dos radiólogos experimentados de manera independiente, resolviendo por consenso conjuntamente con el coordinador local cualquier discrepancia.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompleto	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	Todos los participantes fueron informados de los resultados por carta.	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
	Posible sesgo de detección al invitar al ensayo mediante publicaciones en los medios. Financiación del estudio por la Asociación Italiana para la lucha contra el cáncer.	Riesgo indeterminado Riesgo Indeterminado
<b>Valoración global: Riesgo moderado</b>		

**LUSI, 2015**

<b>Item</b>	<b>Apoyo para la valoración</b>	<b>Evaluación</b>
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Aleatorización por ordenador mediante la herramienta RANDI y, estratificación por edad, sexo y estado de fumador.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	Los pacientes desconocían el grupo al que fueron asignados, pero no los profesionales, aunque no parece que constituya un sesgo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Los datos fueron evaluados por radiólogos especializados.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompleto	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	Existe protocolo.	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
	Se permitieron desviaciones en el protocolo de evaluación por parte de los radiólogos. Financiación del estudio por la Fundación Alemana de investigación y por el Centro Alemán de investigación en pulmón.	Alto riesgo Riesgo indeterminado

**Valoración global: Riesgo moderado**

<b>DLCST, 2012</b>		
<b>Item</b>	<b>Apoyo para la valoración</b>	<b>Evaluación</b>
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Aleatorización por bloques permutados de 10 participantes generada por ordenador.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No se indica, aunque no parece que constituya un sesgo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Los datos fueron evaluados de forma independiente por dos radiólogos especializados.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompleto	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	Los resultados clínicamente significativos se comunicaron a los participantes, pero no se indica la metodología empleada.	Riesgo Indeterminado
<b>Otros sesgos</b>		
	Posible sesgo de detección al invitar al ensayo mediante anuncios en los medios. Financiación del estudio por el Ministerio de Interior y Salud de Dinamarca.	Riesgo Indeterminado
<b>Valoración global: Riesgo moderado</b>		

**MILD, 2012**

<b>Item</b>	<b>Apoyo para la valoración</b>	<b>Evaluación</b>
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Aleatorización estratificada centralizada, pero no indican cómo lo realizaron.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No se indica.	Riesgo Indeterminado
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No se indica, aunque no parece que constituya un sesgo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Los datos fueron evaluados por radiólogos especializados de forma independiente, consultando a un tercero en caso de desacuerdo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompleto	Existe protocolo: se censuraron.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	No se indica.	Riesgo Indeterminado
<b>Otros sesgos</b>		
	Posible sesgo de detección al invitar al ensayo mediante anuncios en los medios. Financiación del estudio por la Asociación Italiana de Investigación en cáncer (AIRC), Ministerio de Sanidad Italiano, Región Lombarda y Fundación Cariplo.	Riesgo indeterminado Bajo riesgo
<b>Valoración global: Riesgo bajo</b>		

**ITALUNG, 2013**

<b>Item</b>	<b>Apoyo para la valoración</b>	<b>Evaluación</b>
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Aleatorización centralizada generada por ordenador.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Existe protocolo para comunicar a cada paciente el brazo asignado.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No existió cegamiento ni de los participantes ni del personal, aunque no parece que constituya un sesgo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Imágenes analizadas por dos radiólogos especializados de forma independiente, resolviendo por consenso cualquier desacuerdo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompleto	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	Existe protocolo.	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>		
	Financiación del estudio por el Departamento de Salud de la Región de Toscana.	Bajo riesgo
<b>Valoración global: Riesgo bajo</b>		

**NELSON, 2006**

<b>Item</b>	<b>Apoyo para la valoración</b>	<b>Evaluación</b>
<b>Sesgo de selección</b>		
Generación de la secuencia de aleatorización	Aleatorización centralizada generada por ordenador.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de realización</b>		
Cegamiento de los participantes y del personal	No se indica, pero no se considera que constituya un sesgo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>		
Cegamiento de los evaluadores y del resultado	Imágenes analizadas por dos radiólogos especializados de forma independiente, resolviendo un tercero cualquier desacuerdo.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>		
Manejo de los datos de resultado incompleto	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Sesgo de notificación</b>		
Notificación selectiva de resultados	No se indica.	Riesgo indeterminado
<b>Otros sesgos</b>		
	Financiación del estudio por entidades públicas (National Cancer Institute, The Agency for Healthcare Research on Quality, Belgian Foundation Against Cancer) y empresas privadas (Roche Diagnosis, Novartis, Lilly, MundiPharma).	Riesgo indeterminado
<b>Valoración global: Riesgo moderado</b>		



