

# Matices diferenciadores del cribado de cáncer de pulmón con TC de tórax de baja dosis de radiación en mujeres

Luis Gorospe-Sarasúa<sup>1</sup>, Adela Montelongo-Martín<sup>1</sup>, Ana María Ayala-Carbonero<sup>1</sup>, María Fernández-Velilla<sup>2</sup>, Beatriz Cabeza-Martínez<sup>3</sup>, Rosa Mariela Mirambeaux-Villalona<sup>4</sup>, Raquel Acosta-Hernández<sup>1</sup>, Sara Sigüenza-González<sup>1</sup>, Carlos Tramblyn-de-la-Moneda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Radiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

<sup>2</sup>Departamento de Radiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

<sup>3</sup>Departamento de Radiología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

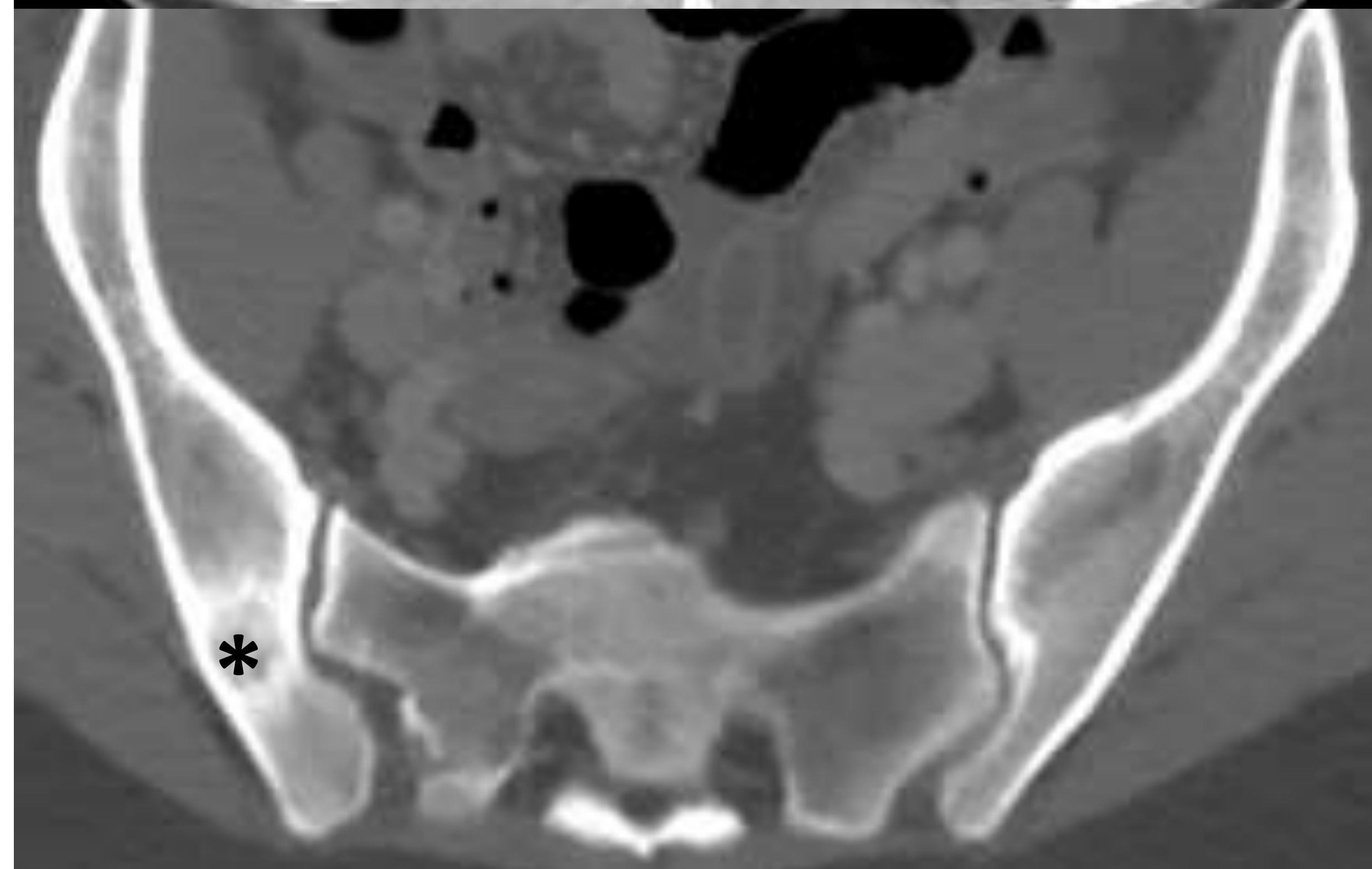
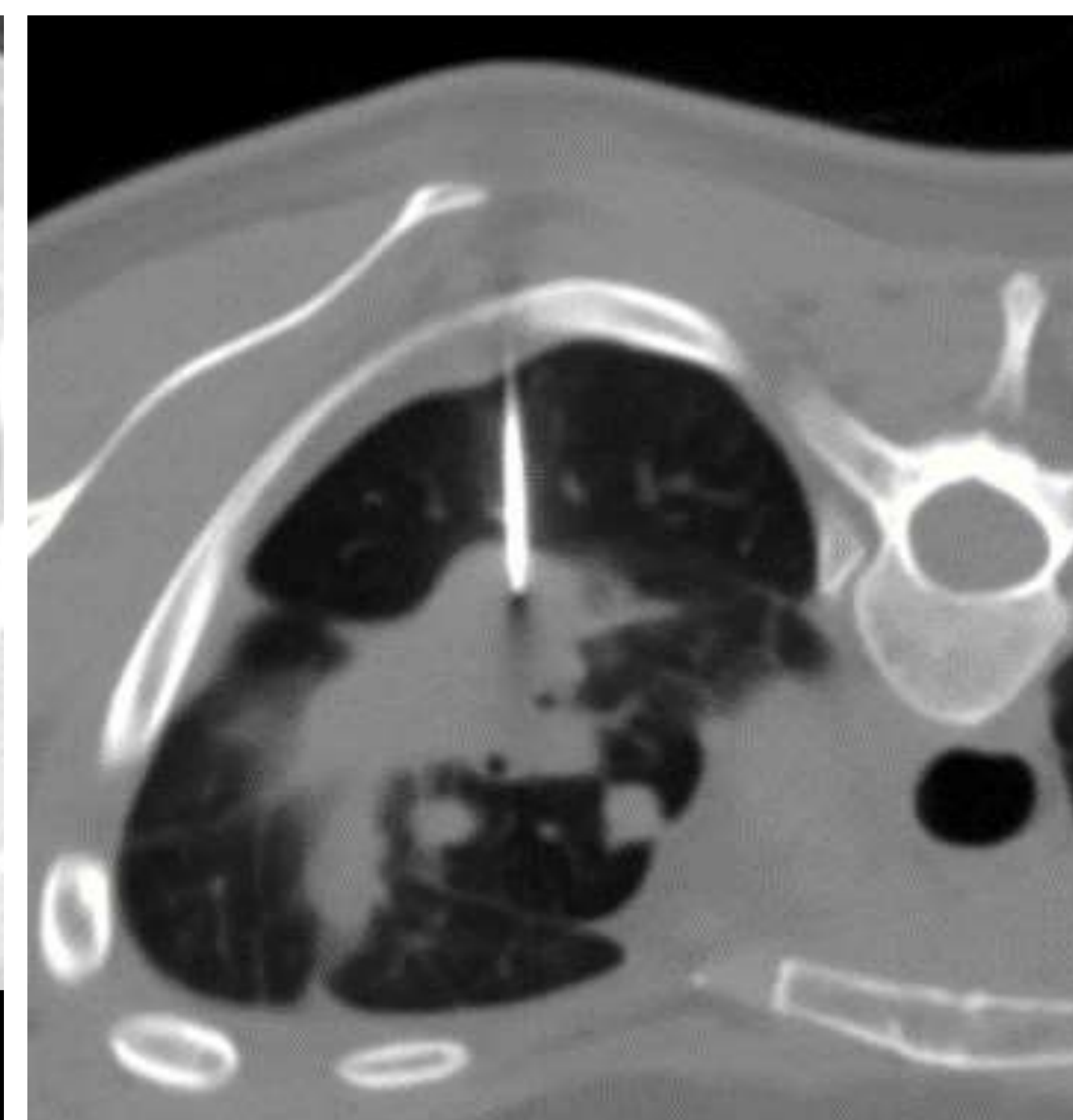
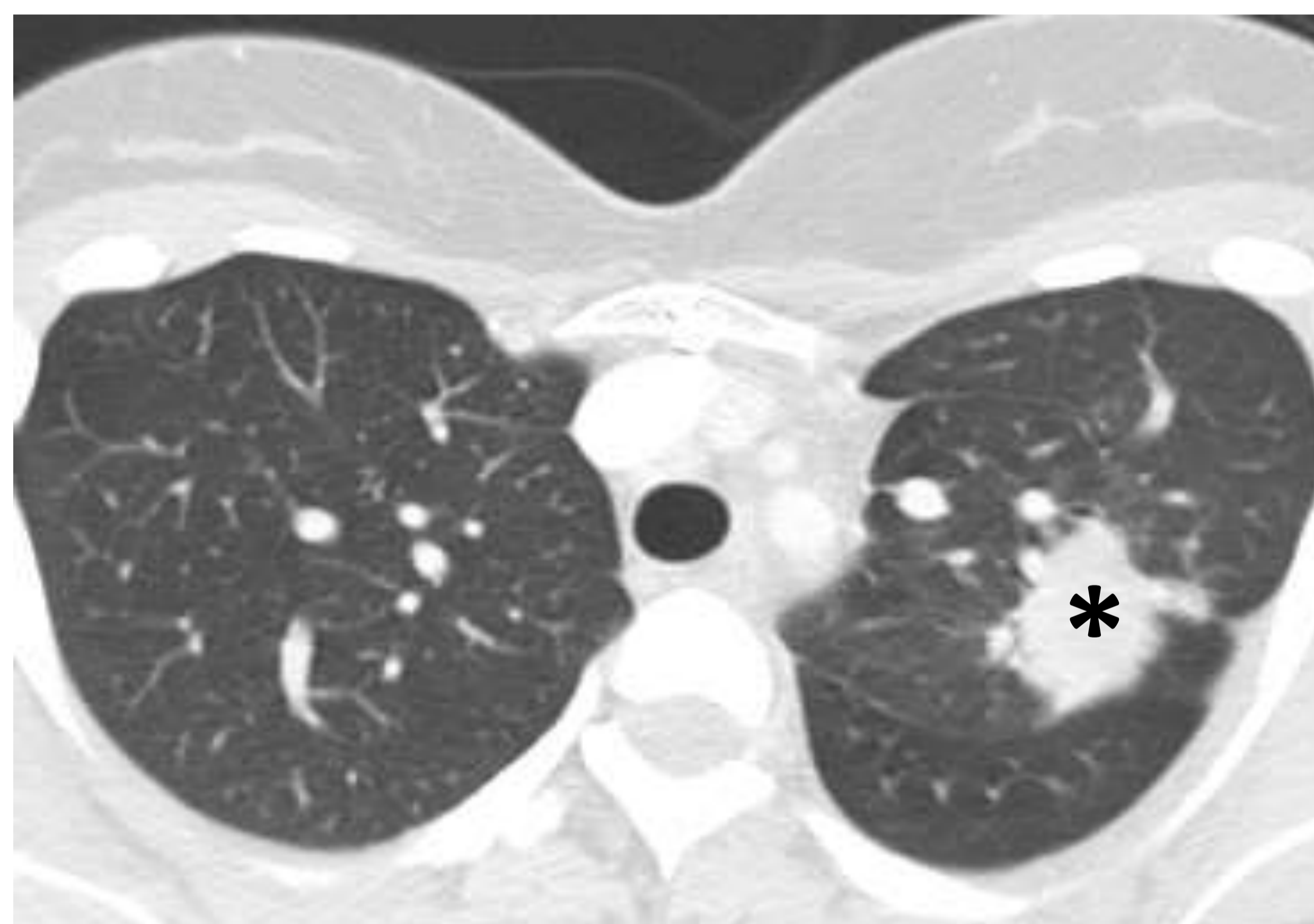
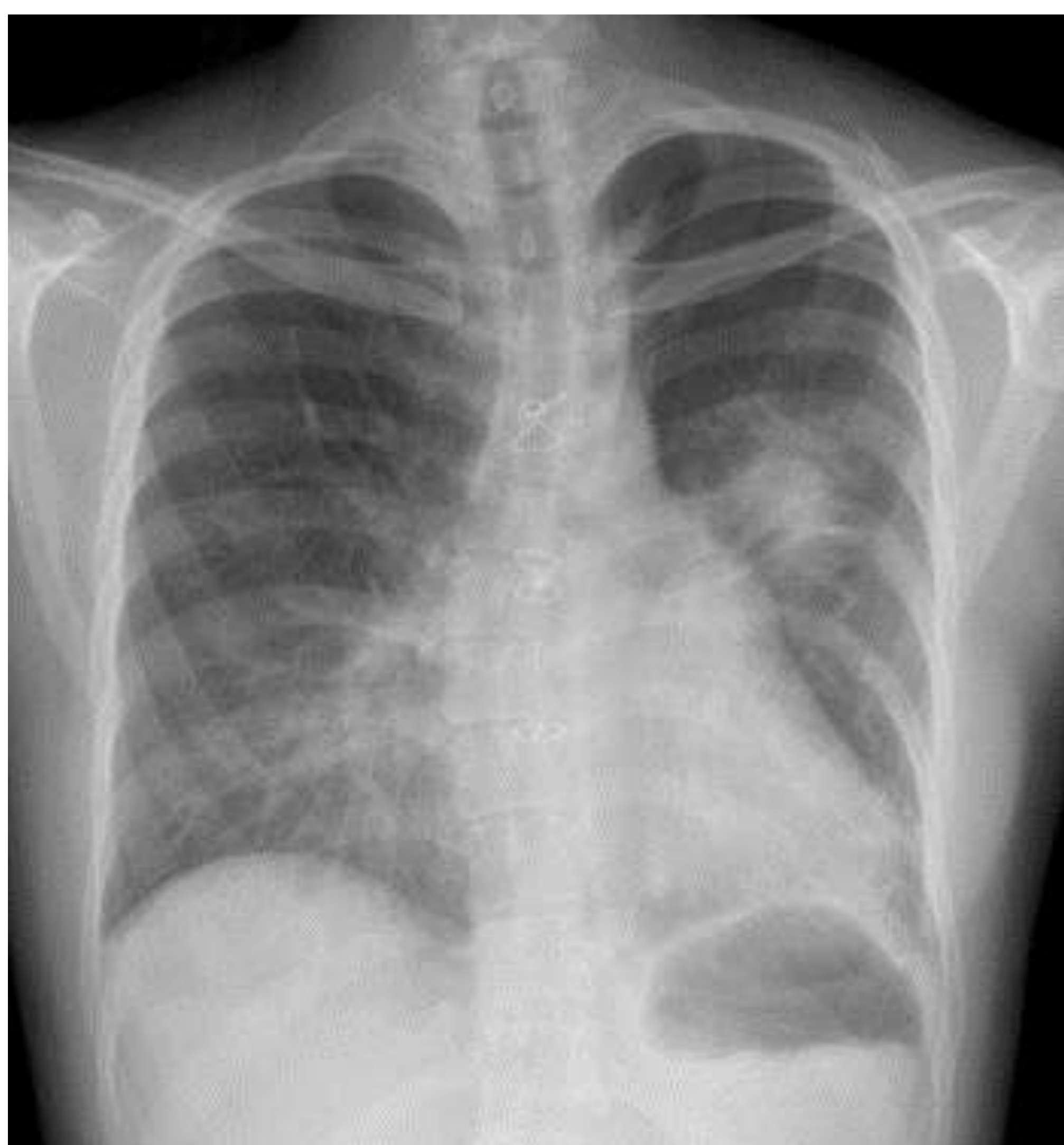
<sup>4</sup>Departamento de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

# Estructura

- Para empezar, 2 casos ilustrativos
- Introducción
- Manejo del nódulo pulmonar (NP) en mujeres: ¿igual que en hombres?
- Cribado de cáncer de pulmón (CP) con TC de tórax de baja dosis de radiación (TCbd) en mujeres
  - Beneficios
  - Perjuicios
  - Elegibilidad y adherencia
  - Desafíos
- Particularidades en el seguimiento del CP en mujeres
- Conclusiones

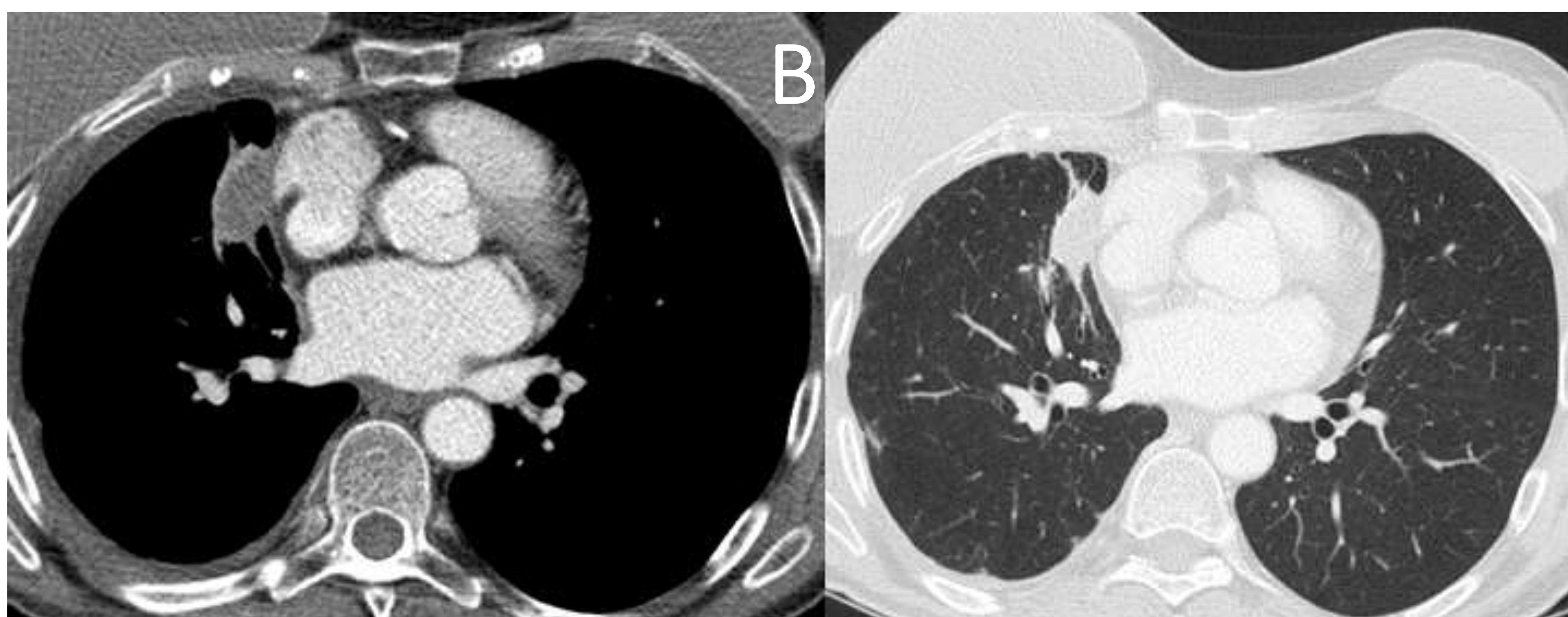
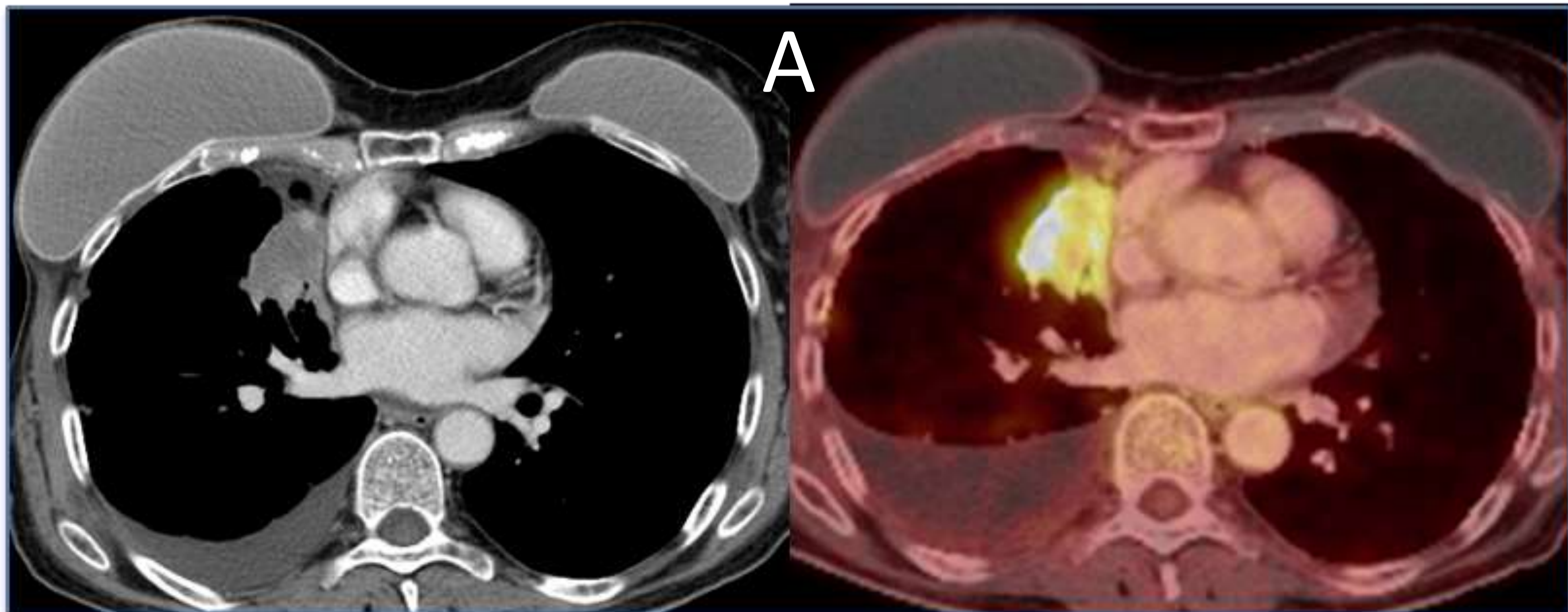
# Caso ilustrativo 1

- Mujer de 33 años, nunca fumadora, que consulta por molestias torácicas. Su único antecedente es una comunicación interauricular corregida en la infancia. Se confirma masa pulmonar y metástasis hepáticas y óseas (asteriscos). La biopsia pulmonar confirma un adenocarcinoma EGFR-RAD51 mutado, iniciando tratamiento con osimertinib



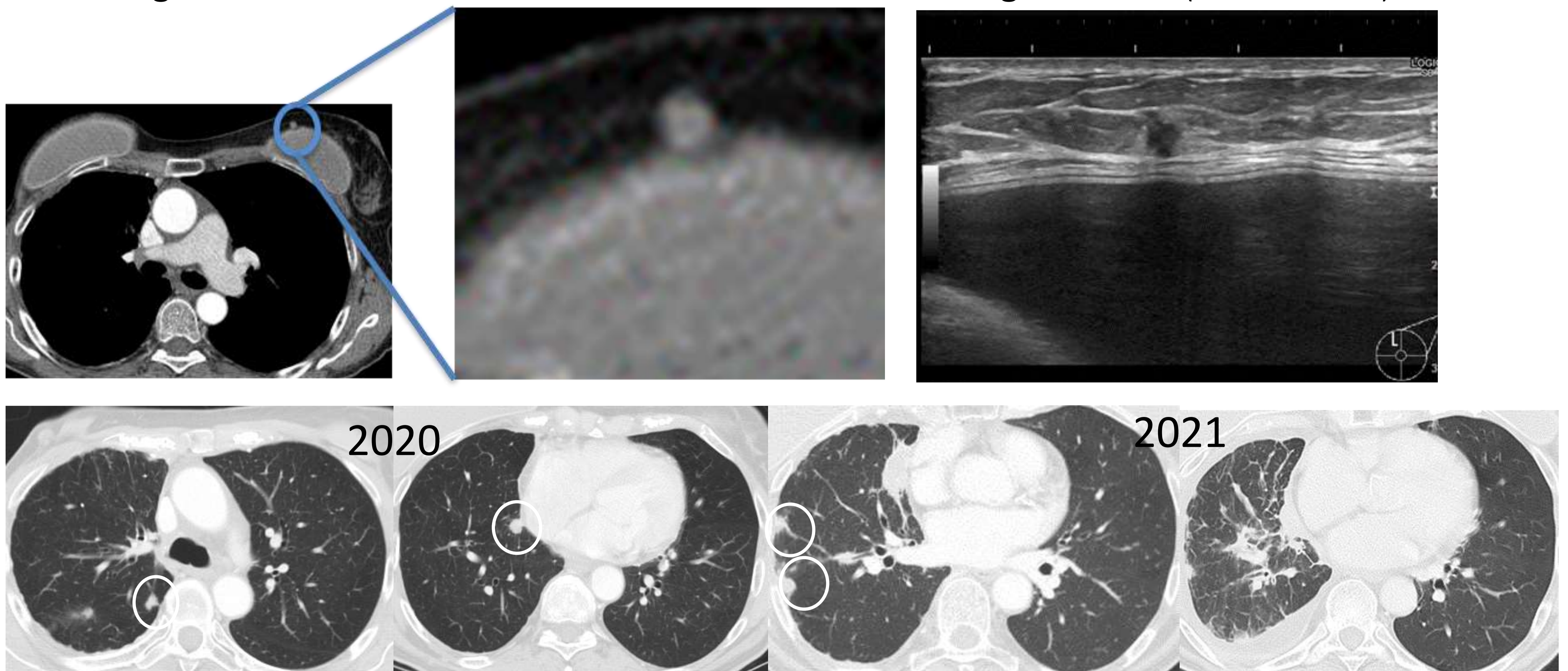
# Caso ilustrativo 2

- Mujer de 62 años no fumadora con dolor torácico y con antecedente de cáncer de mama derecho tratado 9 años antes (2008). En 2017 es diagnosticada de un adenocarcinoma de pulmón EGFR+ estadio IV (A) e inicia tratamiento con osimertinib, logrando una respuesta parcial mantenida (B)

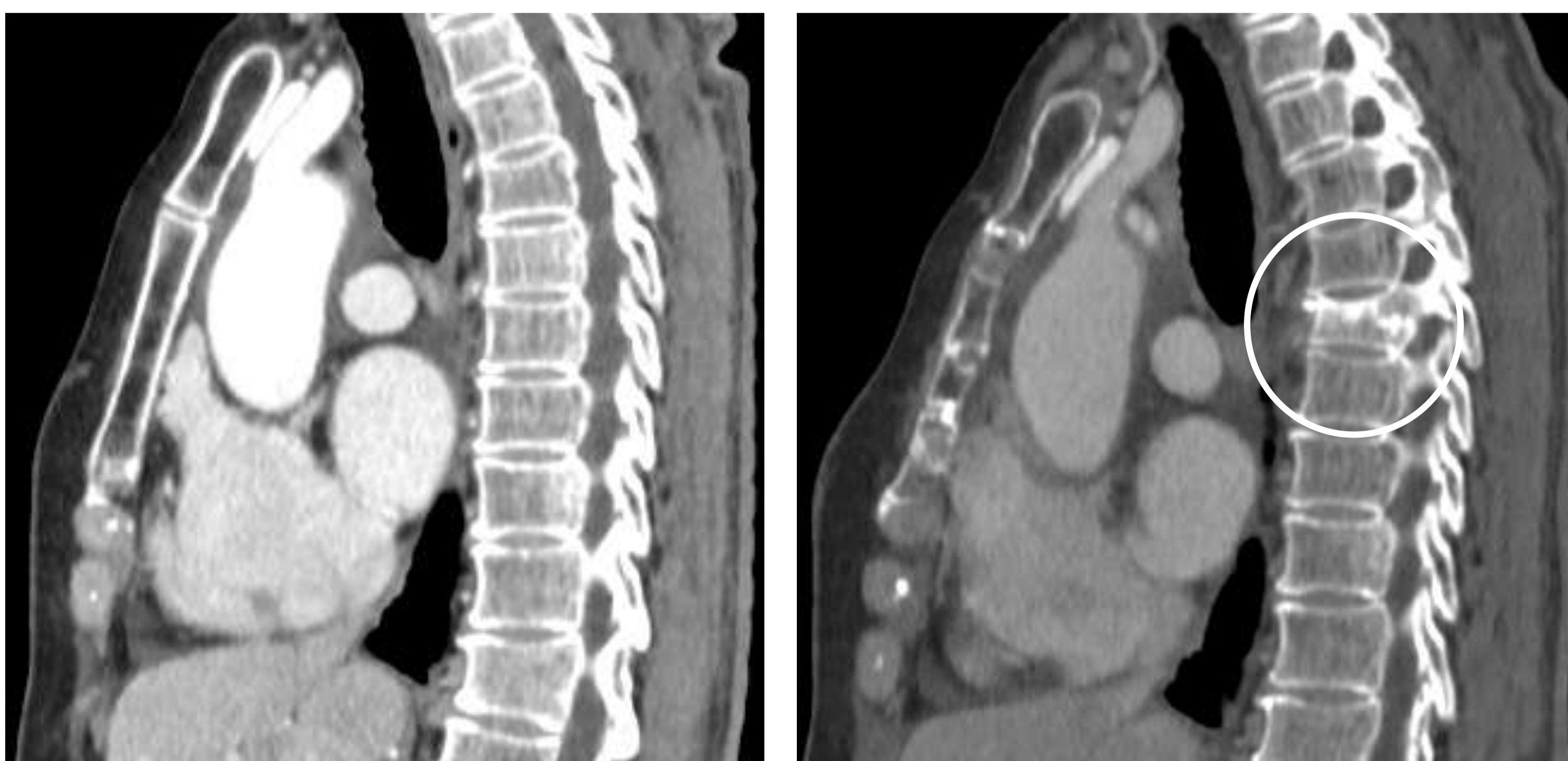


# Caso ilustrativo 2

- Dos años después (2019) se diagnostica de otro cáncer de mama contralateral. Además, se identifica la aparición lentamente progresiva de nódulos pulmonares y pleurales derechos y de linfangitis carcinomatosa en varios estudios de TC de seguimiento (2020-2021)



- En 2021 la paciente consulta también por un dolor dorsal de aparición súbita. Aunque se sospechó una metástasis ósea, finalmente el diagnóstico fue una fractura osteoporótica del cuerpo vertebral de T7



- La paciente ha iniciado dos líneas de tratamiento más (primero mobocertinib y después quimioterapia), logrando una respuesta parcial con buena calidad de vida

# Introducción

- Desde hace varios años la **incidencia de CP está aumentando en mujeres** y sabemos que sus tumores presentan algunas particularidades (diagnóstico, pronóstico, respuestas, toxicidades...). Aunque en algunos países occidentales la incidencia está descendiendo (de forma más lenta en mujeres), en los países en vías de desarrollo sigue aumentando a un ritmo preocupante [1-3]
- El CP mata más que la suma de las muertes por cáncer de mama, colon y próstata. En mujeres, **mata más que la suma de las muertes por cáncer de mama, colon y cérvix** (cánceres para los que existen cribados). En una encuesta reciente en EEUU, sólo el 6% de la población sabía que el CP es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres [4]

# Introducción

- El **CP en no fumadores** se ha doblado en la última década (sobre todo el adenocarcinoma), afecta más a mujeres y a edades más tempranas que en hombres [1]
- Los **factores relacionados** con una mayor incidencia del CP en mujeres se dividen en endógenos (polimorfismos genéticos) y exógenos (exposición a tabaco, radón, humo de cocina, tabaquismo pasivo, terapias hormonales, radiación...) [5]
- En general, los **radiólogos** desconocemos
  - si hacemos las mismas recomendaciones en mujeres que en hombres ante un hallazgo de NP en una radiografía o TC de tórax (o si los clínicos hacen caso a nuestras recomendaciones)
  - el impacto de un cribado de CP con TCbd en mujeres

# Manejo del nódulo pulmonar (NP) en mujeres: ¿igual que en hombres?

- A pesar de que el sexo femenino es considerado un **predictor de malignidad** de los NP, sólo dos guías clínicas (sociedad torácica británica y el modelo de predicción de la Universidad de Brock) lo tienen en cuenta
- Un trabajo publicado en European Radiology en 2020 demuestra que el **manejo de NP** (detectados incidentalmente en más de 25.000 sujetos) es diferente según se trate de hombres o mujeres [6]
  - Los NP (893) **en hombres** fueron investigados de forma **más urgente y exhaustiva** (TC, PET/TC, biopsias, cirugía...) que en mujeres. Al revés, los NP de las mujeres fueron manejados de forma más conservadora mediante seguimiento radiológico
  - **Tiempo entre detección de NP y diagnóstico de CP:** 4,2 meses en mujeres (vs 1,5 meses en hombres)
  - La **dosis de radiación** fue > en mujeres, en parte por una actitud de seguimiento más conservadora (realización de más TC de seguimiento): 23,9 mSv vs 19,4 mSv
  - El trabajo demuestra que **hay un sesgo inconsciente** por el que se asume que **hay una menor probabilidad de CP en los NP de mujeres** que en los de los hombres



## Cribado de cáncer de pulmón (CP) con TC de tórax de baja dosis de radiación (TCbd) en mujeres

- Las mujeres están infrarrepresentadas en los ensayos clínicos: En las últimas 2 décadas se han puesto en marcha varios ensayos clínicos (los más conocidos son el NLST y el NELSON), que presentan una baja participación de mujeres [4]
- Paradójicamente, aunque ningún ensayo tiene en cuenta el género en los criterios de inclusión, **la mayoría han demostrado un mayor beneficio en mujeres que en hombres** (así, la reducción de mortalidad por CP en mujeres en NLST fue 6 puntos mayor y en el NELSON hasta 13 puntos mayor que en hombres) [4]
- La reciente decisión del USPSTF (el organismo federal de los EEUU que regula los cribados) de expandir los criterios de inclusión (IPA > 20 y aumento del intervalo de edad de 50 a 80 años), pretende mejorar la **inclusividad** del cribado [7]

Porcentaje de mujeres en ensayos clínicos de cáncer de pulmón	
ENSAYO CLÍNICO	% DE INCLUSIÓN DE MUJERES
Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST)	45
Lung Screening Study (LSS)	41
National Lung Screening Trial (NLST)	41
Multicentric Italian Lung Detection (MILD)	36
Italian Lung Study (ITALUNG)	35
German Lung Cancer Screening Intervention (LUSI)	35
Neverlands Leuvens Longkanker Screeningsonderzoek (NELSON)	16
Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Assays (DANTE)	0

## Cribado de CP con TCbd en mujeres: Beneficios

- Aunque los ensayos de cribado de CP no fueron diseñados específicamente para mujeres, han demostrado un **mayor beneficio** en ellas: un meta-análisis reciente demostró que las mujeres tienen un mayor beneficio que los hombres (reducción del riesgo de CP del 31% vs 14% en hombres) [4, 7]
- El nº de sujetos a cribar para prevenir una sola muerte de CP es menor en **mujeres** que en hombres [4]
- Uno de los criterios de inclusión para los cribados de CP es el índice paquetes-año (**IPA**), que refleja la gravedad del tabaquismo. En general, las mujeres tienen un IPA < que los hombres, lo que da lugar a diferencias en la elegibilidad para los cribados de CP con TCbd [4]
- Otro de los criterios de inclusión es la **edad**. Como el CP se suele diagnosticar a unas edades más tempranas en mujeres, la expansión de los criterios de inclusión propuesta por la USPSTF también permitirá detectar más CP en mujeres [7]

## Cribado de CP con TCbd en mujeres: Perjuicios

- A pesar de que la TCbd utilizada en el cribado de CP emplea **dosis de radiación** más bajas, sigue siendo uno de los daños asociados al cribado de CP con TBbd
- Nuestro conocimiento de los estudios a largo plazo sobre el impacto de la exposición a la radiación y la aparición de **cáncer radioinducido** es muy limitado. Además del tabaquismo y la edad, el género desempeña un papel en el riesgo estimado de CP radioinducido, siendo este riesgo mayor en mujeres. Un trabajo reciente ha calculado que el riesgo anual de CP radioinducido en un programa de cribado con TCbd de pulmón es del 5% en mujeres y de solo el 1,5% en hombres [8, 9]
- Rampinelli et al. investigaron el riesgo atribuible de por vida de cáncer radioinducido en un programa de cribado de CP de 10 años de duración, demostrando que el **riesgo de CP radioinducido** era 4 veces mayor para las mujeres de 50-54 años que para los hombres de 65 años o más [8]

## Cribado de CP con TCbd en mujeres: Perjuicios

- El **sobrediagnóstico** es otro de los perjuicios del cribado de CP, definido como la detección de un CP que no habría producido síntomas a ese paciente [10]
- En muchos países occidentales la prevalencia de CP es > en mujeres en comparación con hombres de edad y carga tabáquica similares. En general, el **sobrediagnóstico de CP detectado en el cribado es mayor en las mujeres que en los hombres**, y puede estar relacionada con el predominio de la histología de adenocarcinoma (que suele tener un crecimiento más lento) y a una mayor prevalencia de CP en mujeres en comparación con hombres de edad y carga tabáquica similares (odds ratio 1,9) [11]

## Cribado de CP con TCbd en mujeres: Elegibilidad y adherencia

- A diferencia de otros tipos de cribados dirigidos a poblaciones sanas en función de la edad y/o género, el cribado de CP se dirige a una población con hábito tabáquico. La **selección** de la población fumadora/exfumadora sigue siendo uno de los mayores retos del cribado de CP [12]
- Otro trabajo ha demostrado que **las mujeres tienen una percepción mucho más baja del beneficio del cribado de CP (42%)** que otros screening como el de cáncer de mama (93%), cérvix (96%) o colon (99%) [12]
- Algunos autores sugieren que los **programas de cribado de cáncer de mama** con mamografía representan una excelente oportunidad para que los proveedores de salud motiven a las mujeres a apuntarse al cribado de CP con TCbd. Sería interesante hacer coincidir en el tiempo los dos cribados con imagen (cáncer de mama y pulmón) en mujeres que cumplan criterios para mejorar la adherencia [13]

## Cribado de CP con TCbd en mujeres: Desafíos

- Cribado poblacional de CP: campañas de **información** y **concienciación** para la población general, sociedades científicas, apoyo administraciones
- Mejorar la **efectividad del cribado**: Investigar estrategias de reclutamiento dirigidas a las mujeres (simplificar los cribados radiológicos de las mujeres)
- Si las mujeres padecen CP con menos carga tabáquica y a edades menores y son más vulnerables a la radiación: ¿deben plantearse **criterios diferentes** para hombres y mujeres (umbrales de IPA, edad y periodicidad diferentes)?

# Particularidades en el seguimiento del CP en mujeres

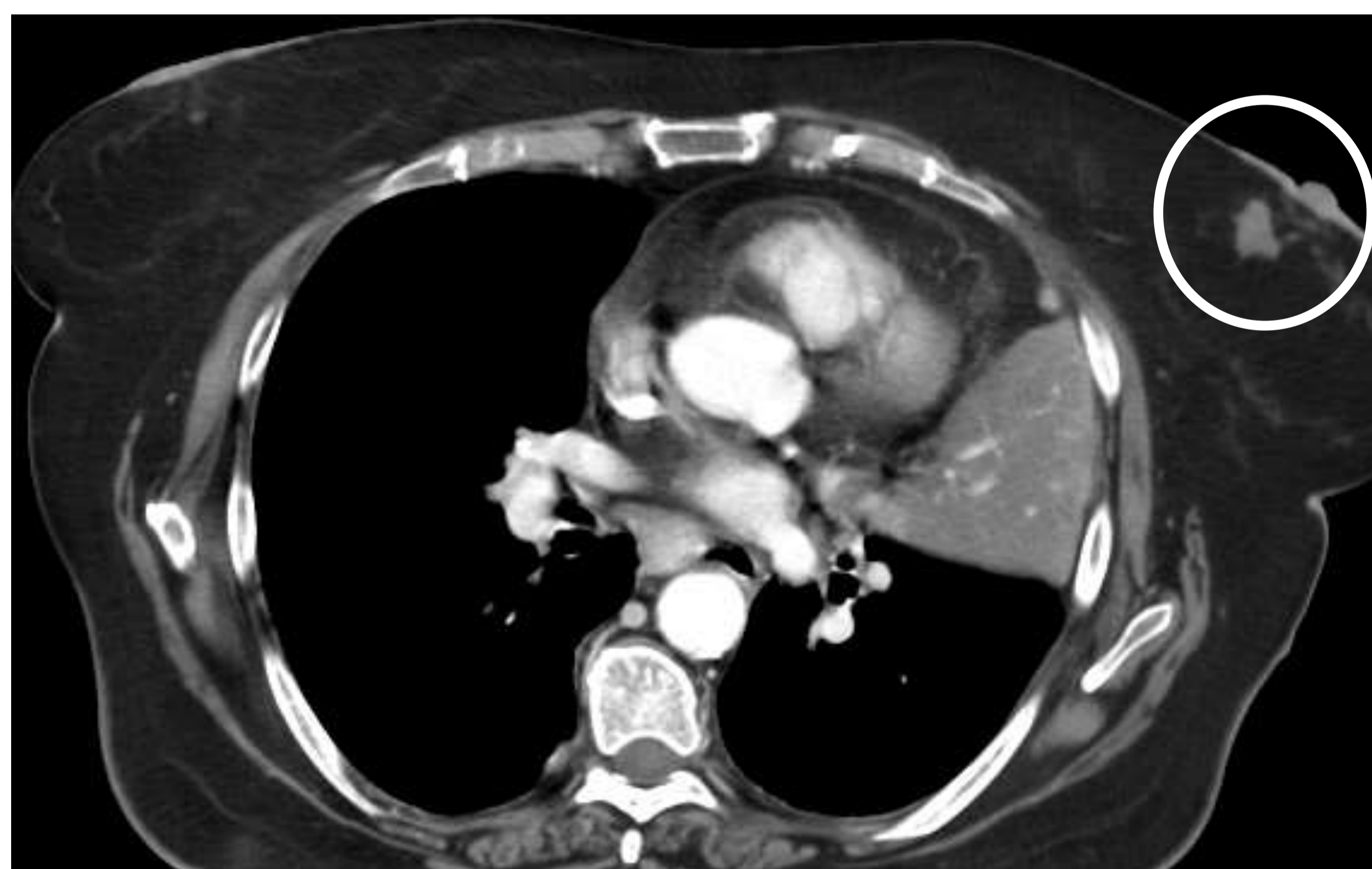
- Complicaciones

- Toxicidades (toxicidades de los diferentes tratamientos)
- Osteopenia/osteoporosis



- Hallazgos inesperados

- Cáncer de mama incidental, siliconomas



Mujer 62 años CP estadio III recién diagnosticado: TC de estadificación inicial, en el que se identifica una lesión sospechosa incidental en mama izquierda. La biopsia de la lesión mamaria confirmó un carcinoma mucinoso grado 1

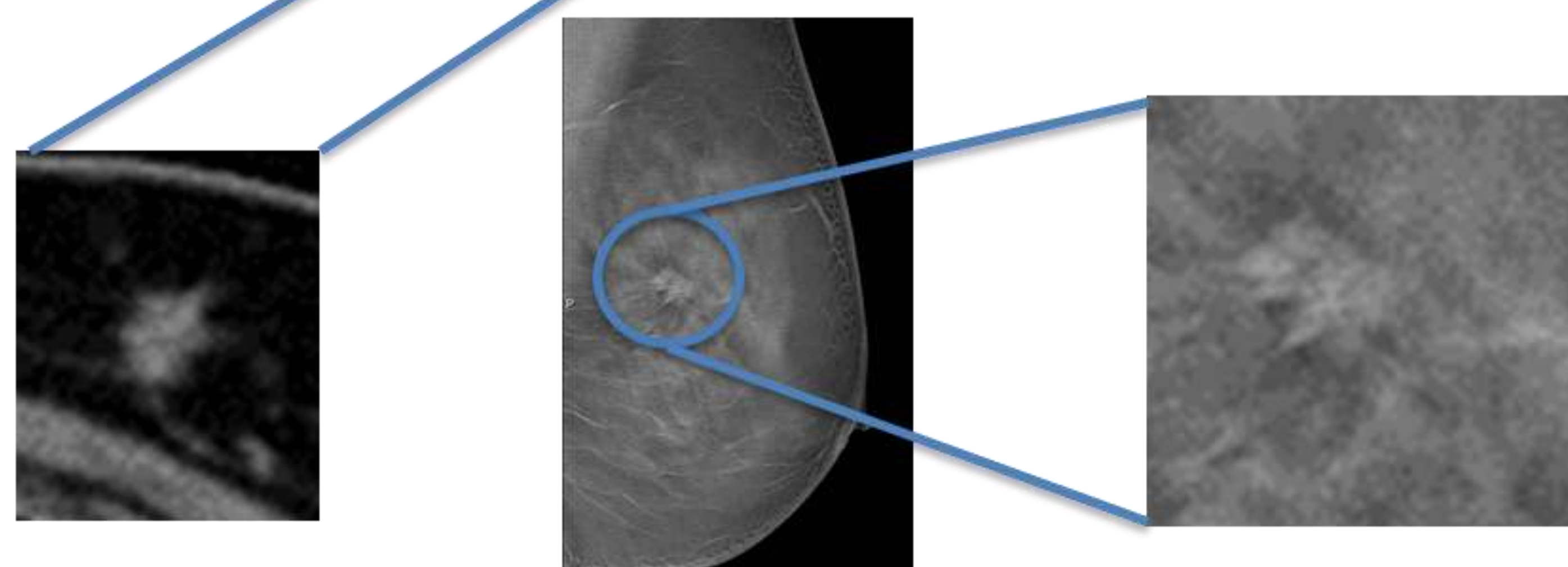
2019

2020

2022

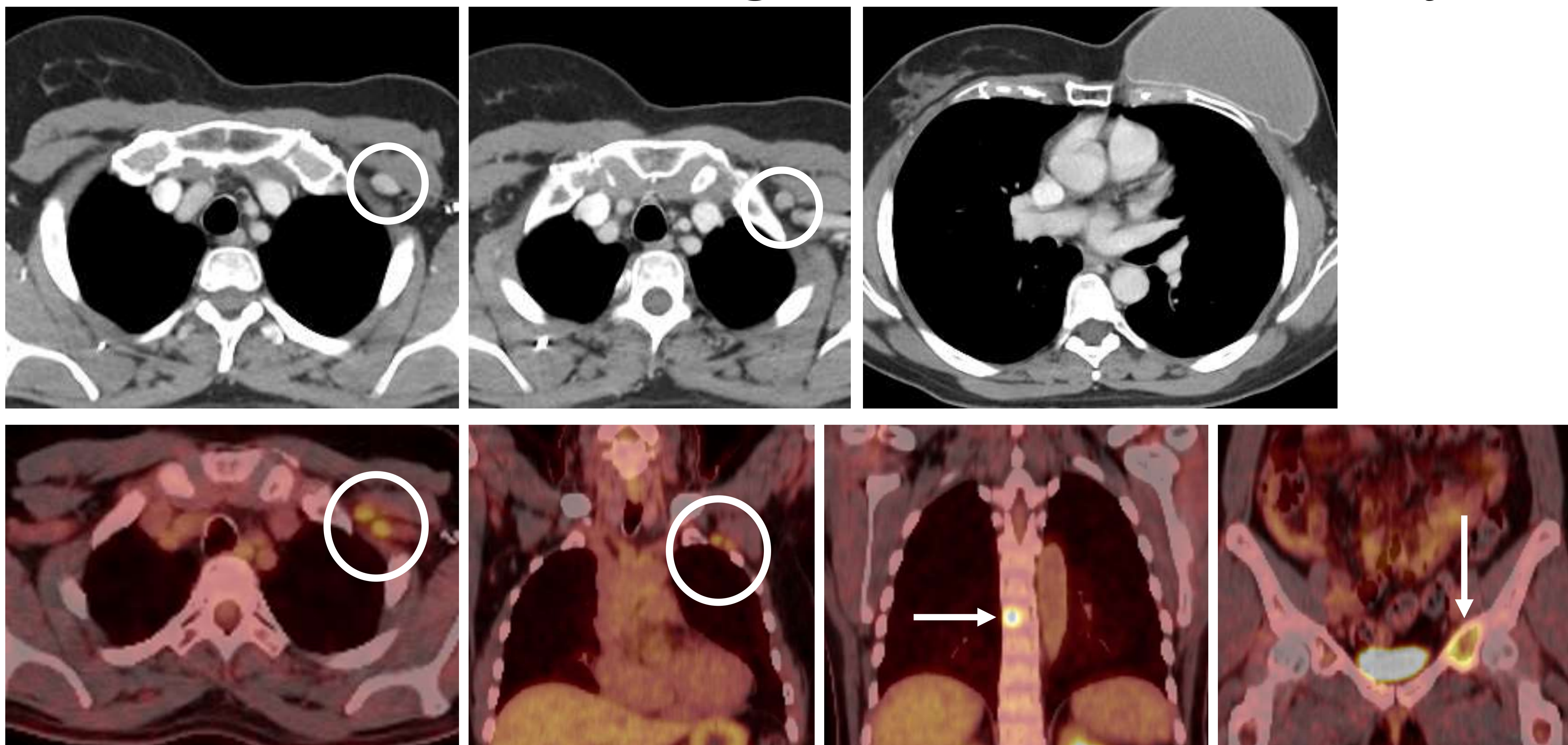


Mujer 54 años CP ALK+ en seguimiento

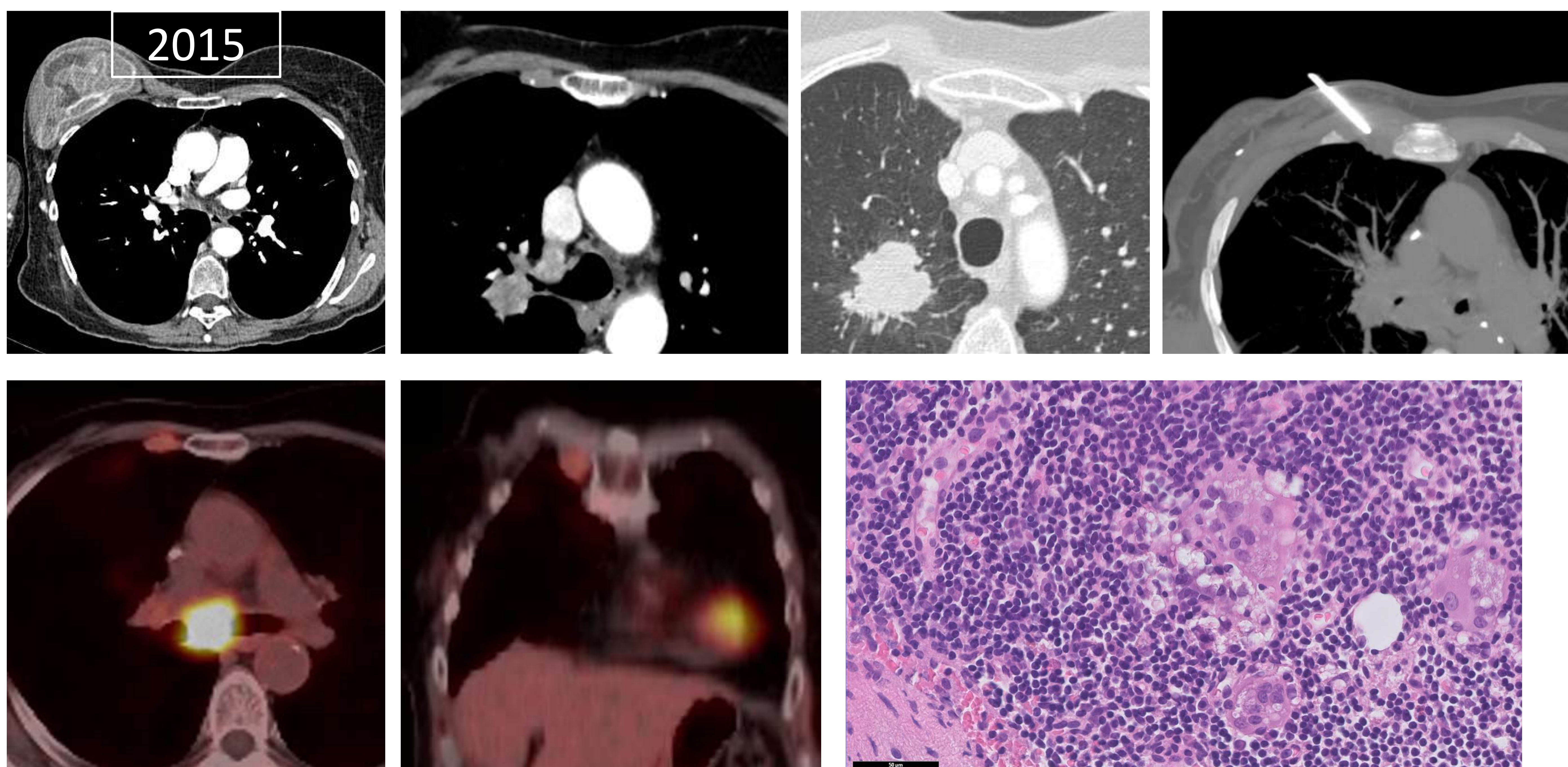


Mujer 54 años CP estadio III con traslocación ALK. En 2022 se identifica lesión sospechosa en mama izquierda, presente retrospectivamente en estudios previos de 2019 y 2020. La lesión fue biopsiada y se confirmó un cáncer de mama

## Particularidades en el seguimiento del CP en mujeres



**Siliconomas en mujer con CP y antecedentes de cáncer de mama:** Mujer 62 años CP estadio IV y antecedente de cáncer de mama izquierdo 4 años antes. En una PET/TC por sospecha de recaída se observan varias adenopatías hipermetabólicas en región retropectoral izquierda (círculos) y 2 lesiones óseas sospechosas (flechas) en columna vertebral dorsal y en acetábulo izquierdo. La biopsia de las adenopatías retropectorales demostró siliconomas mientras que la biopsia de la lesión del acetábulo confirmó una recaída del cáncer de pulmón



**Siliconomas en mujer con CP y antecedentes de cáncer de mama:** Mujer 57 años con diagnóstico de CP estadio III y con antecedente de cáncer de mama 10 años antes (en 2015 se retiró una prótesis mamaria derecha de silicona por rotura de la misma). En PET/TC se identifica una adenopatía mamaria interna derecha con leve captación de FDG y otra subcarinal intensamente hipermetabólica. Se decidió realizar una biopsia con aguja gruesa de la adenopatía mamaria interna derecha, demostrándose un siliconoma



# Conclusiones

- La historia natural del CP en mujeres parece tener suficientes matices diferenciadores como para plantear cambios en el manejo diagnóstico de las pacientes
- NP: Radiólogos y neumólogos debemos terminar con el sesgo inconsciente que atribuye más riesgo de malignidad a un NP en hombres que en mujeres
- Cribado de CP con TCbd: La mayor prevalencia del CP en mujeres no fumadoras jóvenes, una mejor adherencia y un mayor beneficio clínico del cribado, un crecimiento más lento/indolente de una parte significativa de los CP, y una mayor vulnerabilidad a la radiación cuestionan la idoneidad de los criterios de inclusión y de la periodicidad de los cribados de CP con TCbd en mujeres
- Dada su alta prevalencia, debe prestarse atención a la detección incidental de lesiones en la mama en el seguimiento de las pacientes con CP
- La reciente decisión de varios organismos de **expandir los criterios de cribado de CP** permitirá detectar más CP en mujeres jóvenes con < carga tabáquica, pero puede ser insuficiente
- ¿Hacer coincidir el cribado de cáncer de mama y de pulmón en mujeres aumentaría la adherencia al screening?

# Bibliografía

1. Raskin J, et al. New Implications of Patients' Sex in Today's Lung Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2022;14:3399. doi: 10.3390/cancers14143399.
2. Baiu I, et al. The role of gender in non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2021;13:3816-3826.
3. Ragavan M, et al. The evolving landscape of sex-based differences in lung cancer: a distinct disease in women. *Eur Respir Rev*. 2022;31:210100. doi: 10.1183/16000617.0100-2021.
4. Randhawa S, et al. Examining Gender Differences in Lung Cancer Screening. *J Community Health*. 2020;45:1038-1042.
5. Fidler-Benaoudia MM, et al. Lung cancer incidence in young women vs. young men: A systematic analysis in 40 countries. *Int J Cancer*. 2020 1;147:811-819.
6. Chilet-Rosell E, et al. Differences in the clinical management of women and men after detection of a solitary pulmonary nodule in clinical practice. *Eur Radiol*. 2020;30:4390-4397.
7. Barton MK. Integration of lung cancer screening into practice is lacking. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:255-256.
8. Rampinelli C, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*. 2017;356:j347. doi: 10.1136/bmj.j347.
9. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology*. 2004;231:440-445.
10. Meza R, et al. Evaluation of the Benefits and Harms of Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:988-997.
11. Brodersen J, et al. Overdiagnosis: what it is and what it isn't. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23:1-3.
12. Lopez-Olivo MA, et al. Patient Adherence to Screening for Lung Cancer in the US: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2025102. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25102.
13. López DB, et al. Assessing Eligibility for Lung Cancer Screening Among Women Undergoing Screening Mammography: Cross-Sectional Survey Results From the National Health Interview Survey. *J Am Coll Radiol*. 2019;16:1433-1439.