

# CRIBADO DE CÁNCER DE PULMÓN: EXPERIENCIA, RESULTADOS Y CORRELACIÓN CON EL RESTO DE ESTUDIOS EUROPEOS

M<sup>a</sup> Eugenia Gil Pineda<sup>1</sup>, Andrés Alcázar Peral<sup>1</sup>, Carmelo Palacios Miras<sup>1</sup>, Guillermo Gallardo Madueño<sup>1</sup>, Olaya Fernández Nieto<sup>1</sup>, Luis M. Seijo Maceiras<sup>2</sup>.

*Servicio de Radiodiagnóstico<sup>1</sup>, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.*

*Servicio de Neumología<sup>2</sup>, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.*

# ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN
- MÉTODOS Y MATERIALES
  1. Participantes
  2. Estudio radiológico
  3. Algoritmo de seguimiento
  4. Guías de IELCAP
- RESULTADOS
- DISCUSIÓN
- CONCLUSIÓN

# INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad en España, con una incidencia de 215.534 nuevos casos en el año 2012 (según los datos de la SEOM, sociedad española de oncología médica).

En nuestro medio, el cáncer de pulmón presenta una alta incidencia anual 12.4% del total de tumores diagnosticados (26.715 nuevos casos en el año 2012), únicamente por detrás del cáncer de próstata y cáncer colorrectal, siendo el primer tipo de tumor en el sexo masculino y el tercero en el sexo femenino (por detrás del cáncer de mama y colorrectal).

Sin embargo, dada su alta mortalidad anual del 20.4% (21.118 muertes en 2012), presenta una prevalencia en 5 años muy baja de 4.8%, muy por detrás de tumores como cáncer de mama 17.9%, cáncer de próstata 17.6% o cáncer colorrectal 15.4%.

Esta alta incidencia y mortalidad anual, hacen que el cáncer de pulmón sea la neoplasia maligna más mortal, y por tanto, los esfuerzos actuales se centran en una adecuada prevención de factores de riesgo, diagnóstico precoz y tratamiento favorable, cuya finalidad es mejorar el pronóstico de la enfermedad.

# INTRODUCCIÓN

Hace aproximadamente 2 décadas que comenzaron los primeros estudios para el cribado del cáncer de pulmón mediante la realización de Tomografía computerizada de tórax con baja dosis de radiación, y cuyos resultados sugirieron que el cribado era útil para la detección de cáncer en estadios iniciales.

En cuanto a la experiencia europea destacan los estudios NELSON (Países Bajos y Bélgica), DLCST (Dinamarca), DANTE y ITALUNG (Italia).

Estos ensayos concluyen que el cribado del cáncer de pulmón usando la CT de baja dosis de radiación (TBDR) es una estrategia prometedora y costo-efectiva en pacientes de alto riesgo.

En este trabajo, se realizará un estudio retrospectivo de los pacientes incluidos en el protocolo de cáncer de pulmón en nuestro centro, analizando los resultados obtenidos y posteriormente compararemos con los resultados obtenidos en el resto de estudios vigentes en Europa.

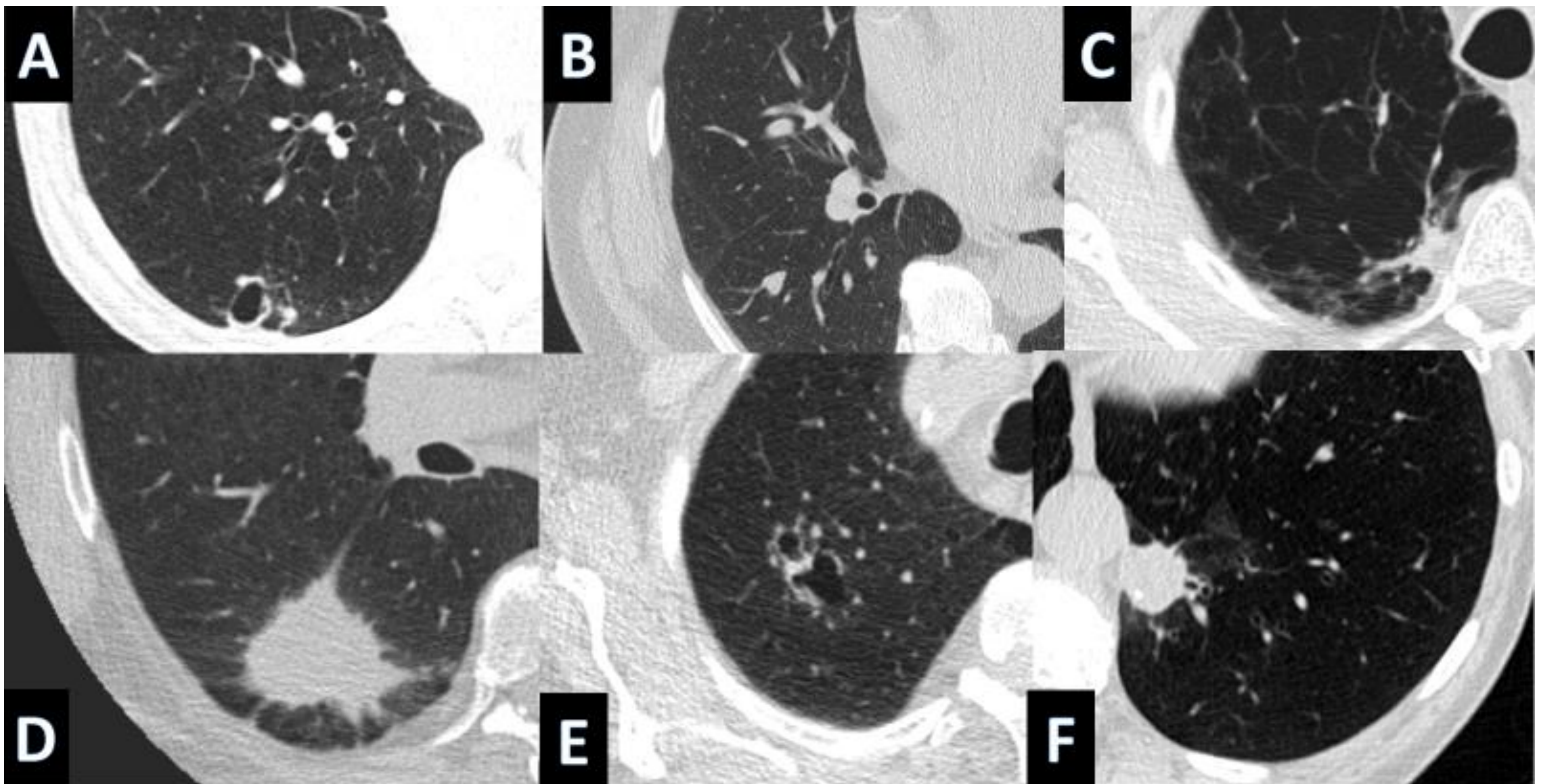


Fig. 1: Tipos de presentación de cáncer de pulmón.

Referencia: Departamento de Radiología, Hospital Fundación Jiménez Díaz / Madrid, 2017

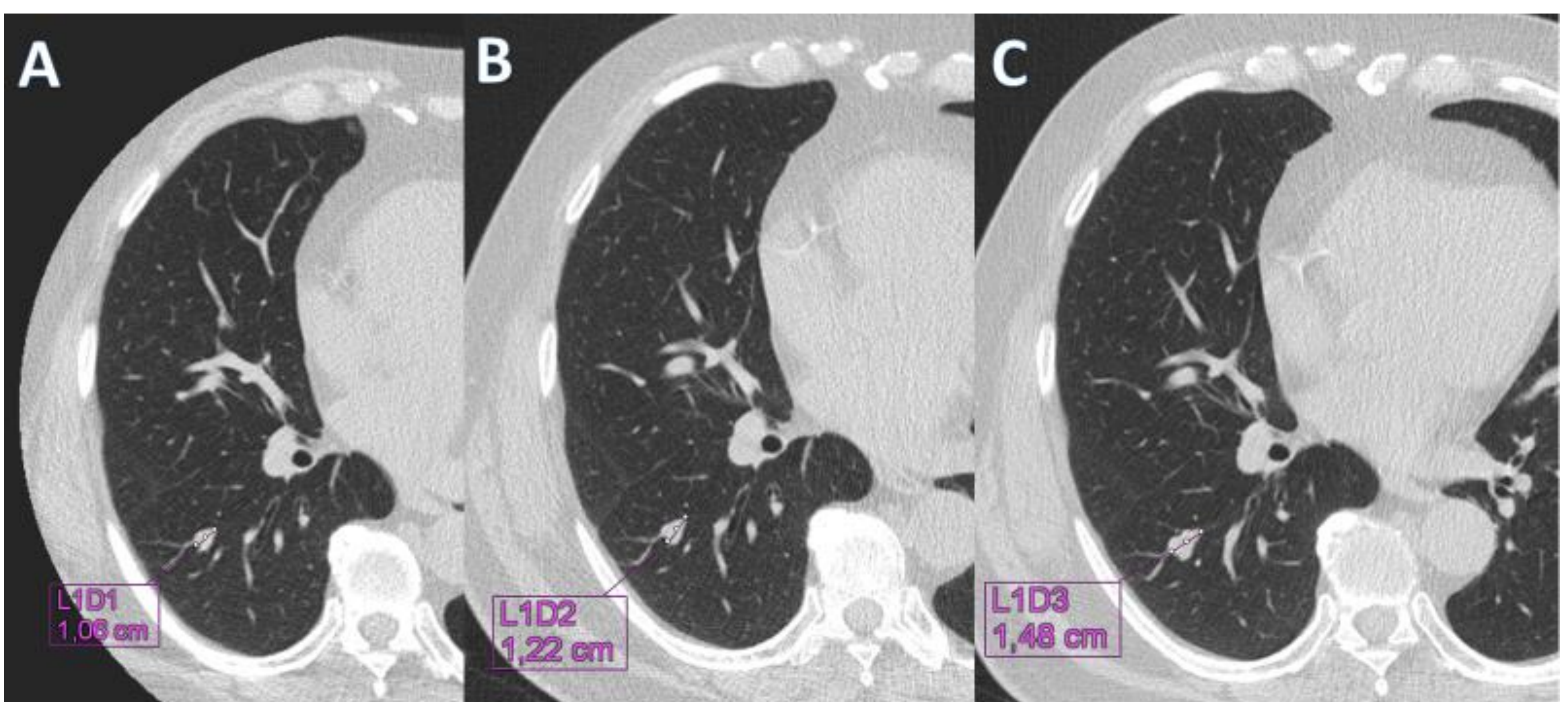


Fig. 2: Crecimiento progresivo de nódulo sospechoso en TCBD. Estudio inicial (A), nódulo sólido de márgenes circunscritos, localizado en el segmento apical del lóbulo superior derecho. Control en un mes (B) sin identificar crecimiento significativo del nódulo. Control en 3 meses (C) identificando crecimiento significativo con respecto al estudio inicial (A).

Referencia: Departamento de Radiología, Hospital Fundación Jiménez Díaz / Madrid, 2017

# MÉTODOS Y MATERIALES

## 1. PACIENTES

Los sujetos incluidos en el estudio pertenecen a pacientes del Hospital Fundación Jiménez Díaz, desde enero 2014 hasta la fecha actual, obteniendo un total de 559 pacientes.

El reclutamiento de pacientes tuvo lugar desde el Servicio de Neumología, a aquellos pacientes que reunieran las siguientes características:

- Edad: entre 55 – 75 años de edad.
- Ausencia de síntomas que sugieran cáncer de pulmón (empeoramiento de la tos con ronquera, hemoptisis o pérdida de peso inexplicable).
- Fumadores o exfumadores con un consumo acumulado de >30 paquetes/año.
- Diagnóstico de EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), mediante la realización de pruebas funcionales (patrón de obstrucción al flujo en espirometría, relación de volumen respiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada [VEF1/CVF] < 70%) o diagnóstico radiológico (diagnóstico de enfisema en TC).

En primer lugar, se realizó un protocolo de actuación que fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Fundación Jiménez Díaz, que era entregado a los pacientes y todos los sujetos firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión.

# MÉTODOS Y MATERIALES

## 2. ESTUDIO RADIOLÓGICO

Se realizó un protocolo de Tomografía computerizada de baja dosis de radiación con los siguientes parámetros:

- Realización en *Siemens Flash Dual Source*.
- Zona de referencia: Desde los vértices pulmonares hasta el diafragma, incluyendo las glándulas adrenales.
- Fase de respiración: Inspiración.
- Adquisición: fase sin la administración de contraste intravenoso.
- Parámetros técnicos:
  - ❖ KV: Care KV (Valor de referencia de 100KV).
  - ❖ mAs: CareDose (Valor de referencia de 60mAs).
  - ❖ Tiempo de rotación de 0.5 segundos.
  - ❖ Tiempo promedio de adquisición: 3-4 segundos.
  - ❖ Colimación: 128 x 0.6 mm.
  - ❖ Valor de pitch: 1
  - ❖ Dirección de la adquisición: Craneocaudal.
- Parámetros de reconstrucción
  - ❖ Grosor de corte: 3mm.
  - ❖ Ventana de partes blandas con Ancho/Centro: 410/10.
  - ❖ Ventana de pulmón con Ancho/Centro: 1600/-500.
- Procesado de imágenes:
  - ❖ Reconstrucciones MPR sagital y coronal.
  - ❖ Reconstrucciones MIP.
  - ❖ Reconstrucciones VPR.

# MÉTODOS Y MATERIALES

## 3. ALGORITMO DE SEGUIMIENTO

Se realizó a todos los pacientes que reunían las características de inclusión previamente descritas, una TBDR al comienzo del seguimiento.

Se evaluaron los hallazgos obtenidos según los algoritmos de cribado del IELCAP (Programa Internacional de diagnóstico precoz de Cáncer de Pulmón), por radiólogos expertos en tórax y residentes en formación supervisados.

Los resultados obtenidos en el primer TBDR, se definieron como malignos (recomendando pruebas complementarias), significado incierto (seguimiento a corto plazo con TBDR) o benignos (continuar con seguimiento anual con TBDR).



# MÉTODOS Y MATERIALES

## 3. GUIAS DE IELCAP

### **TBDR inicial**

- Resultados negativos: Control anual.
  - Ausencia de visualización de nódulos sólidos no calcificados.
- Resultados semipositivos: Control anual.
  - Un único nódulo no sólido de cualquier tamaño.
  - Nódulo sólido / Parte sólida de nódulo no sólido, <6mm.
  - Nódulo sólido / Parte sólida de nódulo no sólido, 6 – 14.9mm, que no ha crecido de manera significativa en el TC de control en 3 meses.
- Resultados indeterminados: Control en tres meses.
  - Nódulo sólido / Parte sólida de nódulo no sólido, 6 – 14.9mm.
- Resultados positivos: PET-TC / biopsia.
  - Nódulo sólido / Parte sólida de nódulo no sólido, > 15mm.
  - Nódulo sólido / Parte sólida de nódulo no sólido, 6 – 14.9mm, que ha crecido de manera significativa en el TC de control en 3 meses.
  - Nódulo sólido endobronquial, que persiste tras toser de forma vigorosa.

## MÉTODOS Y MATERIALES

### 3. GUIAS DE IELCAP

#### TBDR inicial

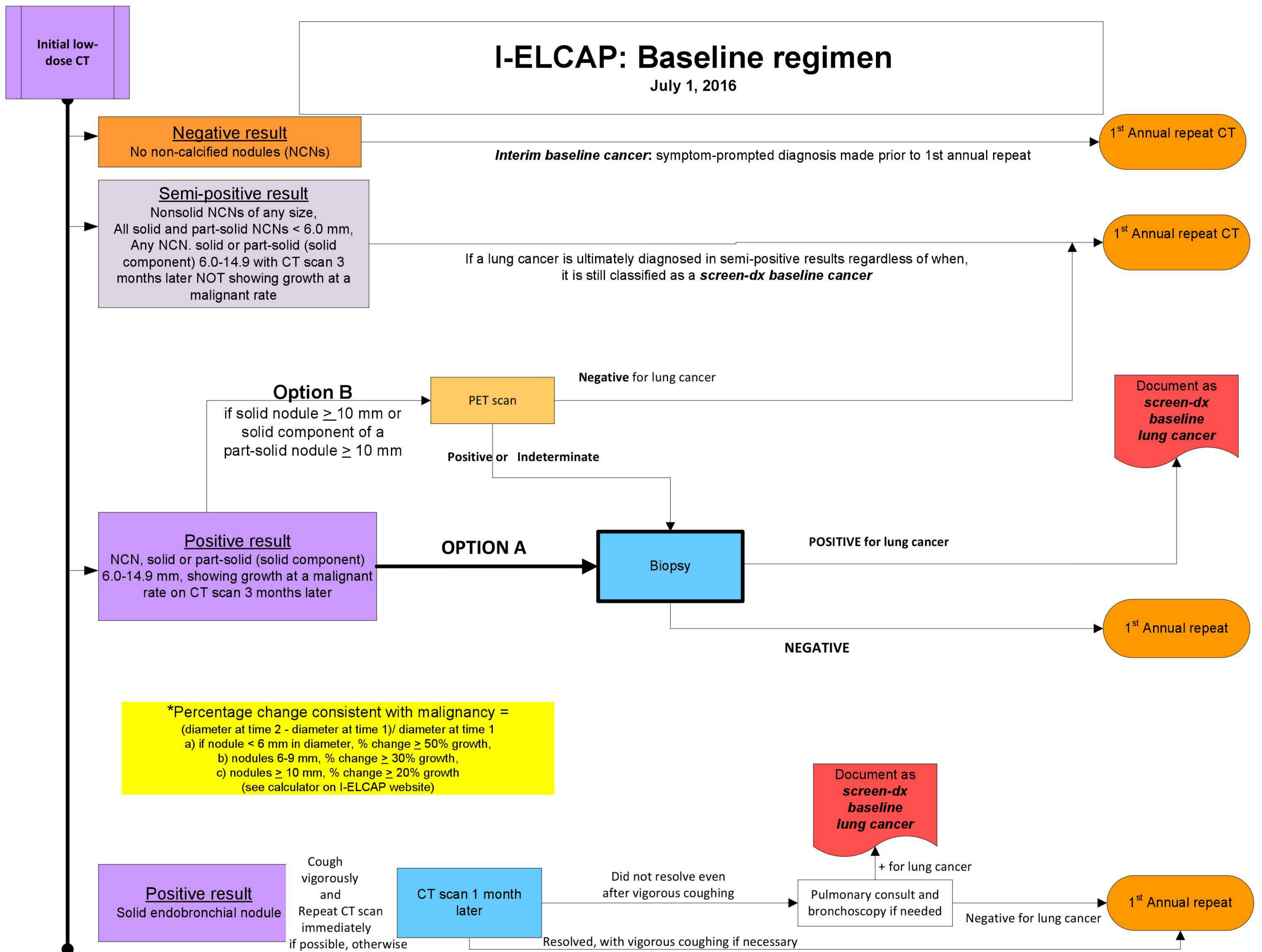


Figura 3. Algoritmo de seguimiento de IELCAP en TC basal.

# MÉTODOS Y MATERIALES

## 3. GUIAS DE IELCAP

### **TBDR seguimiento**

- Resultados negativos: Control anual.
  - No aparición de nódulos nuevos.
  - No crecimiento de nódulos previos.
- Resultados semipositivos: Control anual.
  - Nódulo no sólido de cualquier tamaño.
  - Nódulo sólido / Parte sólida de nódulo no sólido, <3mm.
- Resultados indeterminados:
  - Crecimiento o aparición de nódulo sólido / parte sólida de nódulo no sólido, 3-6mm; Seguimiento con TBDR en 6 meses.
- Resultados positivos: Administración de ATB y repetición de TBDR en 1 mes/ PET-TC/ biopsia
  - Nódulo sólido / Parte sólida de nódulo no sólido, >6mm.
  - Nódulo que ha crecido de manera significativa respecto al TBDR basal.
  - Nódulo sólido endobronquial, que persiste tras toser de forma vigorosa.

## MÉTODOS Y MATERIALES

### 3. GUIAS DE IELCAP

#### TBDR seguimiento

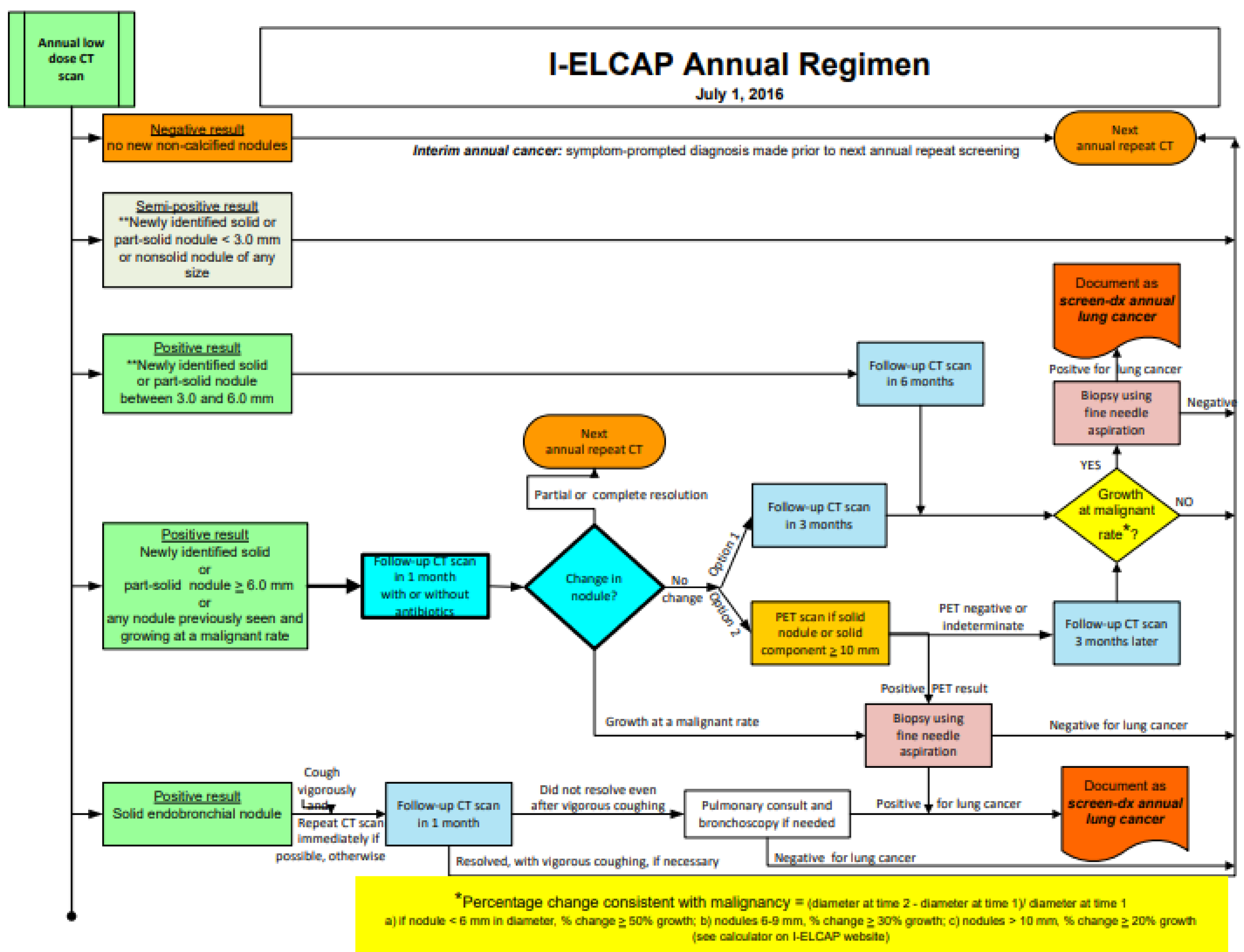
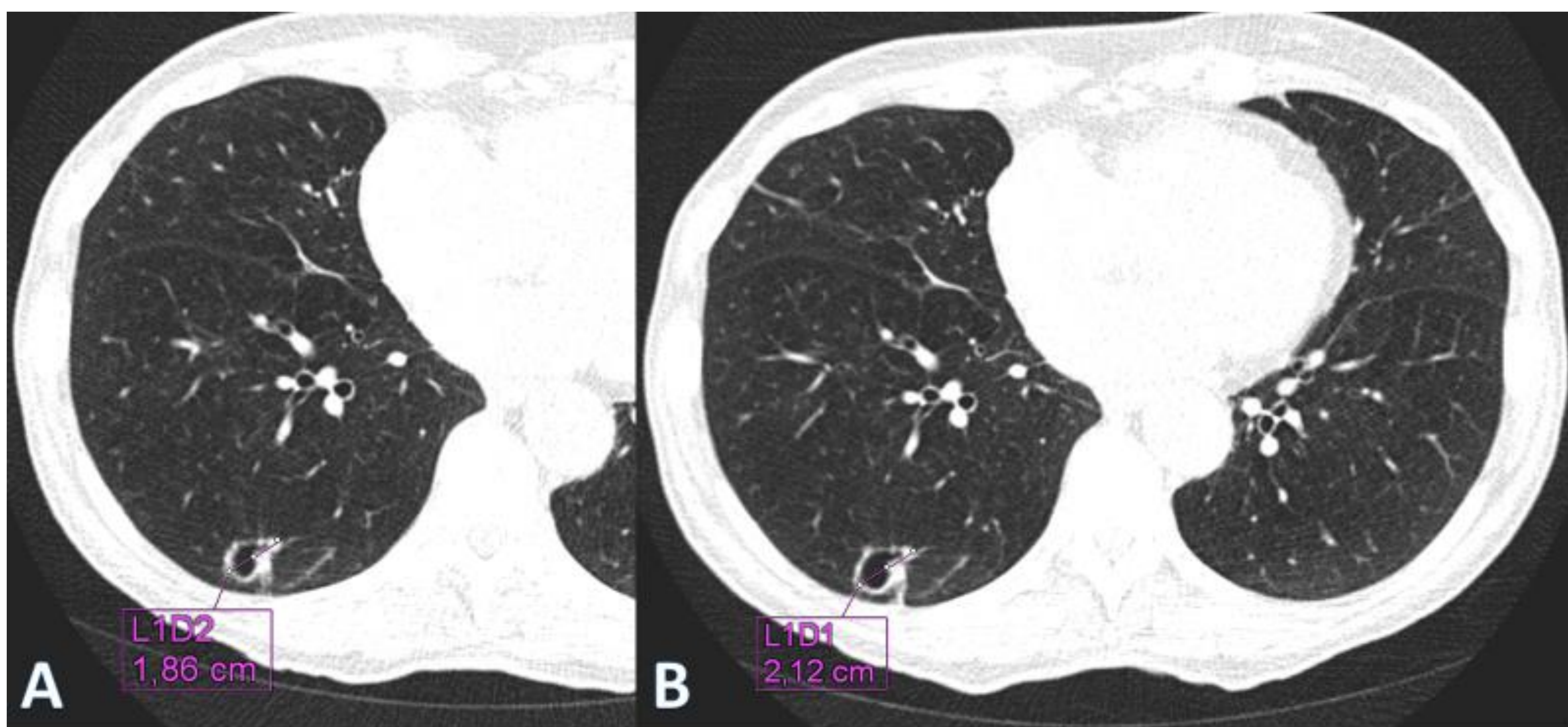
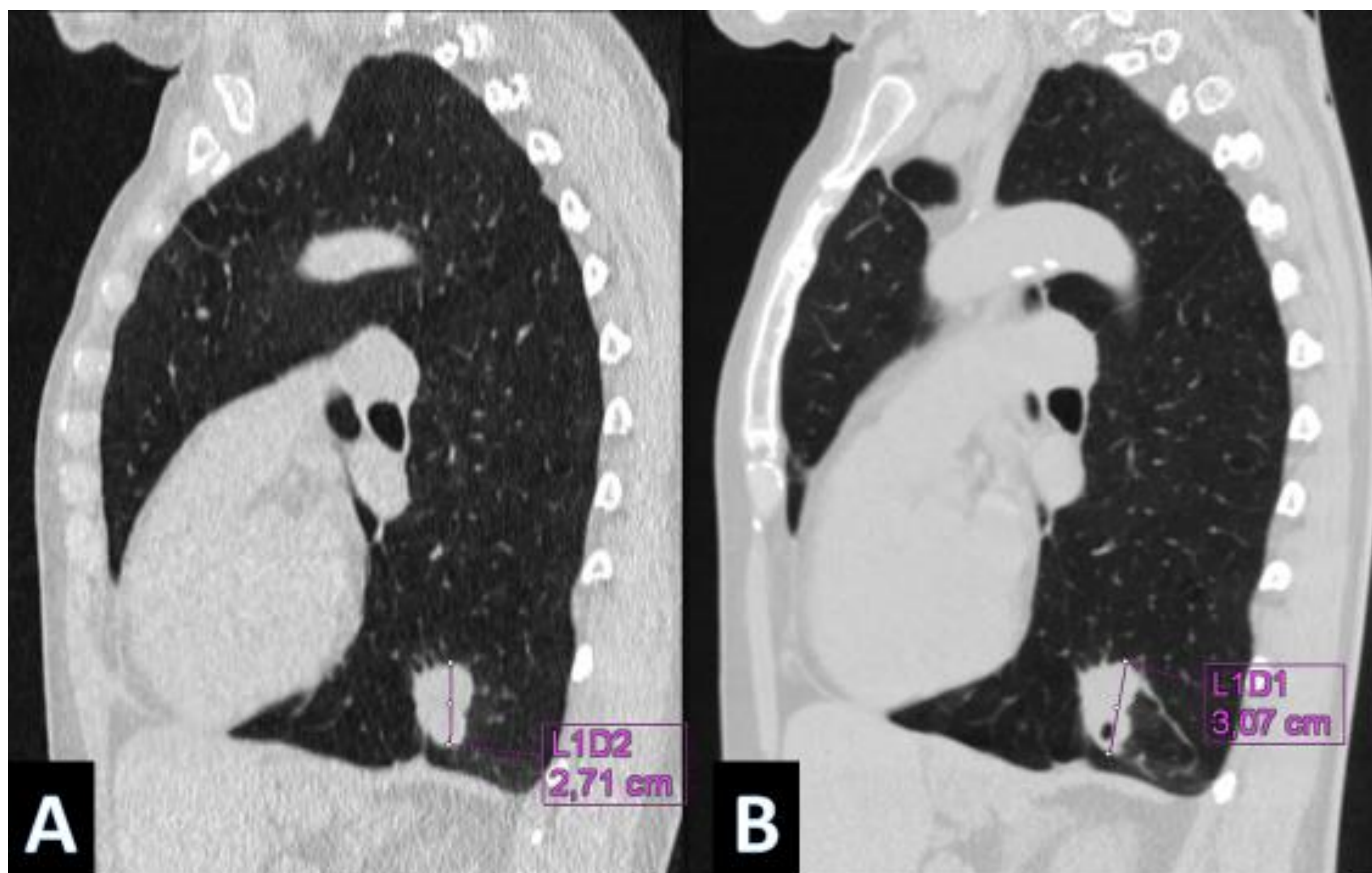


Figura 4. Algoritmo de seguimiento de IELCAP en TC anual.



**Fig. 5: Crecimiento de nódulo sospechoso en TCBD.** Estudio inicial (A), nódulo cavitado con polo sólido, localizado en segmento posterior del lóbulo inferior derecho. Estudio de control (B) al mes, tras tratamiento antibiótico, en el que se identifica crecimiento significativo del nódulo.

**Referencia:** Departamento de Radiología, Hospital Fundación Jiménez Díaz / Madrid, 2017



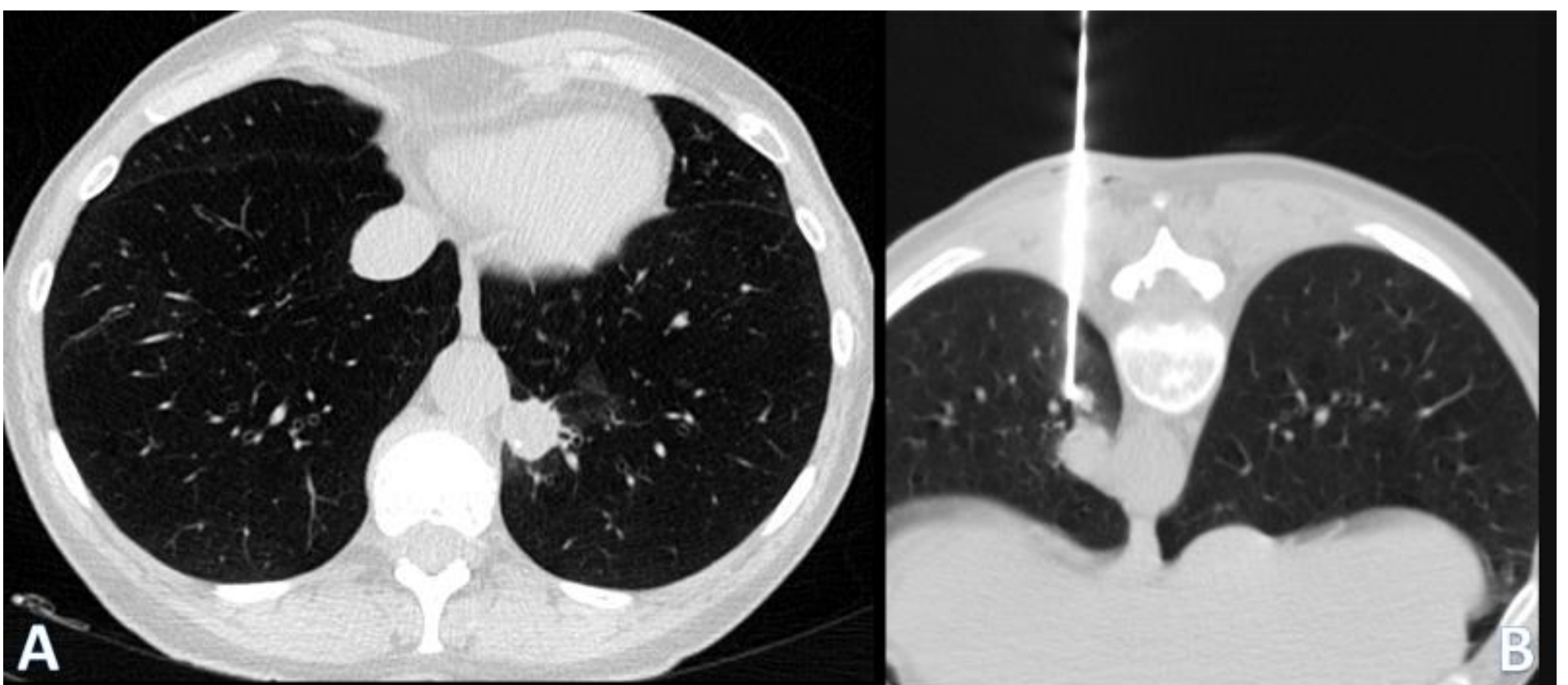
**Fig. 6: Crecimiento de nódulo sospechoso en TCBD.** Estudio inicial (A), nódulo sólido con márgenes espiculados, localizado en el segmento posterior del lóbulo inferior derecho. Estudio de control (B) en un mes tras tratamiento antibiótico, identificando crecimiento significativo.

**Referencia:** Departamento de Radiología, Hospital Fundación Jiménez Díaz / Madrid, 2017

## MÉTODOS Y MATERIALES

### 4. COMITÉ MULTIDISCIPLINARIO

Un comité multidisciplinario constituido por médicos especialistas en cirugía torácica, neumología, oncología médica, oncología radioterápica, anatomía patológica y radiología, evalúan los casos positivos tras la realización de TBDR, y en consenso se realiza en protocolo más favorable según las características de cada paciente.



**Fig. 7: Nódulo sospechoso en TCBD.** Estudio diagnóstico (A) se evidencia un nódulo de márgenes espiculados con áreas periféricas en vidrio deslustrado, localizado en el segmento posteromedial del lóbulo inferior izquierdo. Estudio de biopsia (B) guiado por TC en posición decúbito prono.

**Referencia:** Departamento de Radiología, Hospital Fundación Jiménez Díaz / Madrid, 2017

## RESULTADOS

Hasta la fecha actual, se han incluido un total de 559 pacientes en el programa de cribado, diagnosticándose un total de 10 pacientes con cáncer de pulmón, lo que supone una incidencia de 1.79% en 3.66 años de estudio.

No se observan diferencias entre el sexo (50% varones y 50% mujeres), con edad media de presentación de 66.73 años de edad.

El diagnóstico tuvo lugar en el 70% de los casos durante la primera ronda de cribado, y únicamente el 30% en controles sucesivos.

La forma más frecuente de presentación es la formación de nódulo/masa de contornos espiculados, con presencia de micronódulos satélites, que creció en controles sucesivos (control a corto plazo, 1 mes) o captación positiva en PET-TC, según el algoritmo de IELCAP utilizado, asociadas o no a adenopatías mediastínicas.

## RESULTADOS

El tipo histológico más prevalente es el cáncer no microcítico con el 90% de los casos (tipo epidermoide 50% y adenocarcinoma 40%) y el cáncer microcítico 10%.

El 80% de los cánceres se encontraban en fase precoz (estadios I y II) y el 20%, en estadio III y IV.

En el 70% de los casos se realizó cirugía radical con intención curativa, siendo rechazada únicamente en el 30% de los casos, por presencia de metástasis, neoplasia concomitante o mala tolerancia de paciente (realización de Radioterapia Esterotóxica Fraccionada Corporal (SBRT)).

Como hallazgos asociados, se observó enfisema centrolobulillar/paraseptal en el 100% de los casos, y se realizó cuantificación de la ateromatosis coronaria en grados (grado 0 no ateromatosis, grado 1 ateromatosis leve, grado 2 moderada ateromatosis y grado 3 ateromatosis severa).

Hasta el momento actual, no se han detectado la presencia de tumores sincrónicos/metacrónicos pulmonares, ni fallecimiento de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón.



## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, son equiparables a los obtenidos en otros estudios europeos, en cuanto a prevalencia, incidencia y estadificación del cáncer de pulmón.

Se ha obtenido una incidencia de 1.79% en 3.66 años de estudio, equiparable a los resultados obtenidos por el I-IELCAP de 1.3%, aunque menor que otros estudios europeos DLCST (2,6%) y el DANTE (2,9%).

Al ajustar las proporciones de incidencia con la duración de cada estudio (tasa de detección anual), los resultados fueron en nuestro estudio de 0.48, comparable a I-IELCAP (0,3), NELSON (0,45) o ITALUNG (0,36).

Si se considera únicamente la ronda inicial de cribado, nuestra proporción de prevalencia de cáncer de pulmón fue del 1,25%, similar a I-IELCAP (1%) y ITALUNG (1.4%) y menor que el resto de estudios europeos, DLCST (2,6%) y el DANTE (2.9%).

El carcinoma no microcítico de pulmón tipo epidermoide, fue el más frecuente en nuestro estudio, a diferencia del resto de estudios europeos, en los que el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma no microcítico de pulmón tipo adenocarcinoma.

## DISCUSIÓN

La proporción de cánceres en estadio I hallada en las rondas de incidencia es del 30%, siendo muy inferior a otros estudios como IELCAP de 57% o DANTE de 53%.

Estos dos resultados diferentes al resto de estudios publicados, podrían estar en relación con el criterio de inclusión utilizado en este estudio, y no utilizado en el resto de estudios europeos, de diagnóstico radiológico o funcional de EPOC, que incluye pacientes clínicamente de mayor gravedad, y por lo tanto, con probable mayor consumo acumulado de tabaco, y más riesgo de cáncer avanzado al diagnóstico.

	N	CP	Incidence	Duration (years)	Annual detection rate	Estadio I
<b>HFJD</b>	559	10	1.79%	3.66	0.41	30%
<b>I-IELCAP</b>	30000	390	1.3%	20	0.3	57%
<b>NELSON</b>	7294	130	1.8%	4	0.45	74%
<b>DLCST</b>	1976	52	2.6%	4	0.66	73%
<b>ITALUNG</b>	1263	18	1.4%	4	0.36	76%
<b>DANTE</b>	1114	32	2.9%	2.81	1.02	53%

Fig. 8: Tabla de comparación de los hallazgos estadísticos en los principales estudios de cribado de cáncer de pulmón a nivel Europeo.

Referencia: Departamento de Radiología, Hospital Fundación Jiménez Díaz / Madrid, 2017

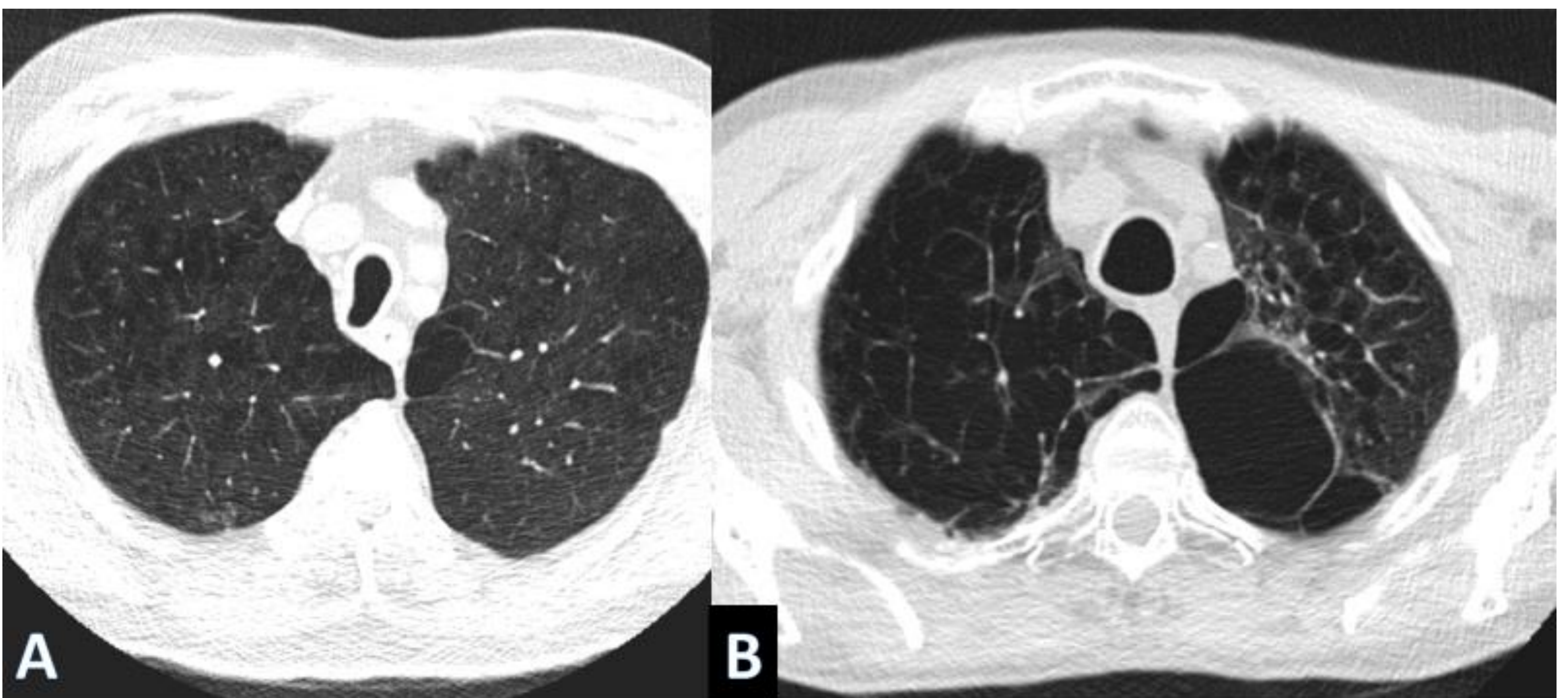
Estos resultados muestran que el cribado de cáncer de pulmón con TBDR resulta viable y efectivo.

## DISCUSIÓN

Además de las preocupaciones planteadas por las opacidades sospechosas pulmonares, la TBDR permite diagnosticar otras anomalías en el pulmón, como enfisema y fibrosis, así como trastornos de otros órganos.

Los ejemplos incluyen calcificaciones coronarias, aneurismas, nódulos en las glándulas suprarrenales o tiroideas, adenopatías y enfermedad hepática o renal.

Dichas anomalías pueden ser fuente de ansiedad e incertidumbre de forma significativa, y pueden conducir a pruebas e intervenciones adicionales, para lo cual no se ha demostrado el beneficio.



**Fig. 9: Enfisema en estudio de TBDR. (A) moderado enfisema centrolobulillar. (B) Importante enfisema panlobulillar, con presencia de bullas apicales.**

**Referencia:** Departamento de Radiología, Hospital Fundación Jiménez Díaz / Madrid, 2017

## DISCUSIÓN

La TC utiliza radiaciones ionizantes para la obtención de imágenes, por lo que, aunque es una prueba fundamental para el diagnóstico de cáncer de pulmón, existe riesgo de inducción.

Las estimaciones del riesgo de TBDR son bajas, incluso si se realiza anualmente durante varias décadas.

La dosis efectiva de absorción de radiación se expresa en milisieverts (mSv). Una TBDR es de aproximadamente 1.5 mSv, que equivale a la mitad de la exposición a la radiación ambiental natural durante un año (aproximadamente 3 mSv por año de radiación ambiental).

La Asociación Estadounidense de Físicos en Medicina cita que la dosis de radiación umbral potencialmente asociada con la carcinogénesis es de 50 mSv.

El sobrediagnóstico se reconoce como un problema dentro de la detección del cáncer de pulmón.

Saber que la mortalidad se reduce con la detección precoz, reduce la preocupación por el sobrediagnóstico, incluso si se detectan cánceres no letales.

Sin embargo, el número de vidas salvadas gracias a la detección precoz, indican que se encontraron suficientes cánceres de crecimiento rápido y beneficios.

## CONCLUSIÓN

Nuestra experiencia en el programa de cribado de cáncer de pulmón es comparable a lo descrito en el resto de Europa en cuanto a prevalencia, incidencia y estadificación.

Estos resultados muestran que el cribado de cáncer de pulmón con TBDR resulta viable y efectivo.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Pablo Sanchez-Salcedoa, Juan Bertoa, Juan P. de-Torresa, Arantzazu Campoa, Ana B. Alcaidea, Gorka Bastarrikab, et al. Cribado de cáncer de pulmón: catorce años de experiencia del Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TBDR de Pamplona (P-IELCAP). Arch Bronconeumol. 2015;51(4):169–176
2. Midthun DE. Early detection of lung cancer. F1000Res (2016) 5:739.10.12688/f1000research.7313.1
3. De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. Chest. 2007;132:1932–8.
4. International Early Lung Cancer Action Program protocol [consulting January 2018]. Disponible en: <http://www.IELCAP.org>
5. Maurizio Infante, Silvio Cavuto, Fabio Romano Lutman, Eliseo Passera, Maurizio Chiarenza, Giuseppe Chiesa, 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. 2015; 191:10.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7–30. 10.3322/caac.21332
7. National Lung Screening Trial Research Team, .Aberle DR, Berg CD, et al. : The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology. 2011;258(1):243–253. 10.1148/radiol.10091808
8. CTisus, [Consulting January 2018]. Disponible en: <http://www.ctisus.com/protocols>.