



## Artículo especial

Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis después del *National Lung Screening Trial*. El debate continúa abiertoAlberto Ruano-Ravina<sup>a,b,\*</sup>, Mónica Pérez Ríos<sup>a,b</sup> y Alberto Fernández-Villar<sup>c</sup><sup>a</sup> Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España<sup>b</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 26 de julio de 2012

Aceptado el 15 de octubre de 2012

On-line el 11 de enero de 2013

## Palabras clave:

Neoplasias pulmonares

Cribado

Fumadores

Tomografía computarizada

Revisión

## RESUMEN

El objetivo de este artículo es destacar la problemática que afecta al cribado del cáncer de pulmón con tomografía computarizada (TC) mediante un análisis exhaustivo de la literatura científica. La publicación del *National Lung Screening Trial* en 2011 ha indicado que el cribado con TC de fumadores y exfumadores en 3 rondas anuales reduce la mortalidad por cáncer de pulmón en un 20% cuando se compara con el cribado con radiografía de tórax. La primera limitación de esta modalidad de cribado es la falta de descenso en la estadificación en rondas sucesivas de cribado cuando se compara con la ronda inicial. El cribado de cáncer de pulmón con TC también tiene un bajo valor predictivo positivo, similar al porcentaje de cirugías innecesarias realizadas en los falsos positivos. Otro problema es que, actualmente, el sobrediagnóstico del cáncer de pulmón es desconocido. Podemos suponer que si existe sobrediagnóstico cuando la técnica de cribado es la radiografía de tórax, este será mayor cuando se utilice TC. La TC, incluso a dosis bajas, expone a los pacientes a niveles elevados de radiación. La detección de nódulos positivos implica una mayor exposición a radiación, y el número de casos de cáncer inducidos por radiación en los pacientes cribados con TC es desconocido. Por último, los estudios publicados sobre el cribado de cáncer de pulmón con TC son tremendamente heterogéneos. Incluyen diferentes grupos de edad, diferentes categorías de fumadores y exfumadores y diferentes grosores en los cortes de la TC, lo que convierte los resultados en difícilmente comparables. Con estos datos no recomendamos el cribado de cáncer de pulmón con TC de baja dosis para fumadores o exfumadores fuera del contexto de la recomendación individual.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography After the *National Lung Screening Trial*. The Debate is Still Open

## ABSTRACT

The aim of this article is to highlight some concerns regarding lung cancer screening with CT through a thorough analysis of scientific literature. The publication of the *National Lung Screening Trial* in 2011 has revealed that CT screening of smokers and ex-smokers in three annual rounds reduces lung cancer mortality a 20% when compared with thorax x-ray screening. The first limitation of this screening modality is its lack of downstaging in successive screening rounds compared with the initial round. Also, lung cancer screening with CT has a low positive predictive value, similar to the percentage of unnecessary surgeries performed in false positives. Another problem is that, at present, the burden of lung cancer overdiagnosis is not known. It is to be expected that if overdiagnosis occurs when thorax x-ray screening is used it will be greater when using CT. CT, even at low doses, exposes patients to high levels of radiation. Dealing with positive nodules entails an even higher radiation dose and the number of cancer cases induced by radiation in patients screened with CT is not known. Lastly, published studies on lung cancer CT screening are vastly heterogeneous. They include different age groups, different types of smokers and ex-smokers and different tomogram thickness, making the results hardly comparable. In this context we do not recommend lung cancer screening with CT for smokers or ex-smokers outside of the context of individual counseling.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

## Introducción

El cáncer de pulmón es un importante problema sanitario. En los países desarrollados es el cáncer de mayor mortalidad en varones, mientras que en mujeres es el cuarto más frecuente y el segundo en términos de mortalidad. En 2008, el cáncer de pulmón fue el responsable del 13% de todos los casos de cáncer y del 18% de todas las muertes por cáncer<sup>1</sup>.

El cáncer de pulmón es también una enfermedad letal. Según el estudio EUROCARE IV, la supervivencia a los 5 años en Europa es del 12%<sup>2</sup>. Este dato apenas ha variado en los últimos 30 años, y aproximadamente el 85% de los sujetos con cáncer de pulmón morirán por esta enfermedad<sup>3</sup>. Este mal pronóstico se debe fundamentalmente al hecho de que, en el momento del diagnóstico, solo el 15% de los tumores están localizados<sup>4</sup> y permiten su resección quirúrgica. Disponer de una prueba de cribado que detectase la enfermedad en una fase temprana prevendría la diseminación de la enfermedad, facilitando el tratamiento precoz y prolongando la vida del paciente.

El cáncer de pulmón tiene múltiples factores de riesgo, aunque del 85 al 90% de todos los casos se atribuyen al consumo de tabaco<sup>5</sup>. Si se eliminase el consumo de tabaco, el cáncer de pulmón estaría lejos de los primeros puestos en cuanto a la incidencia de cáncer. De esta manera, cualquier diagnóstico precoz debe ser dirigido a fumadores. Muchos aspectos del consumo de tabaco influyen en el riesgo de cáncer de pulmón: duración del hábito, intensidad, profundidad de la inhalación o tipo de tabaco consumido<sup>6</sup>. Se sabe que la duración del hábito tiene mayor influencia que la intensidad<sup>7</sup>; así pues, una persona que haya fumado un paquete diario durante 20 años tendrá menos riesgo de cáncer de pulmón que una persona que haya fumado medio paquete durante 40 años, habiendo fumado ambos 20 paquetes-año.

Se ha buscado exhaustivamente una prueba diagnóstica que pueda detectar el cáncer de pulmón de manera precoz. Se han realizado numerosos estudios, de diferente calidad, para establecer la idoneidad de los diferentes tests diagnósticos. La tomografía computarizada de baja dosis (LDCT por sus siglas en inglés), la radiografía de tórax y el análisis de esputo han sido los más utilizados. Aunque estos estudios indican la mayor idoneidad de la tomografía computarizada (TC) para la detección temprana<sup>8,9</sup>, ninguno de ellos ha sido capaz de demostrar una mayor supervivencia de los pacientes cribados con LDCT frente a un grupo control. Los resultados del *National Lung Screening Trial* (NLST) han sido los primeros en mostrar una mayor supervivencia de los pacientes cribados con LDCT frente a la radiografía de tórax<sup>10</sup>. Los resultados del *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*<sup>11</sup>, publicados en noviembre de 2011, muestran que el cribado anual con radiografía de tórax (4 rondas anuales) no reduce la mortalidad por cáncer de pulmón, descartando la radiografía de tórax como prueba de cribado del cáncer de pulmón. Sin embargo, una publicación reciente ha mostrado diversas limitaciones de la LDCT para el cribado de cáncer de pulmón<sup>12</sup>. El presente artículo destaca aún más limitaciones que la publicación mencionada, con el objetivo de generar debate entre los profesionales a través de un análisis basado en la evidencia científica antes de que esta tecnología se introduzca en la práctica clínica.

### El *National Lung Screening Trial*

El NLST es un ensayo clínico aleatorizado financiado por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos<sup>10</sup>. Ha incluido 53.454 grandes fumadores y exfumadores (de al menos 30 paquetes-año) asintomáticos de entre 55 y 74 años. Su objetivo era comparar 2 modalidades de cribado —LDCT y radiografía de tórax— para observar posibles diferencias en la mortalidad. Los participantes fueron aleatorizados a recibir LDCT o radiografía de tórax, y

**Tabla 1**

Estadios de cáncer de pulmón detectados con TC por ronda de cribado

Estadio	Primera ronda (%)	Segunda ronda (%)	Tercera ronda (%)
IA o IB	54,6	59,01	63,9
IIIA, IIIB o IV	37,8	31,2	30,4

Fuente: NLST<sup>10</sup>.

aproximadamente la mitad de los sujetos en cada grupo eran exfumadores. Fueron cribados al inicio del estudio y al final del primer y segundo años de seguimiento, con un total de 3 pruebas de cribado consecutivas. Los participantes fueron seguidos otros 5 años, con una adherencia al programa en torno al 93% en ambos grupos. La población incluida estaba altamente motivada, era urbana y fue cribada en hospitales con amplia experiencia en el análisis de pruebas de imagen y en el manejo de nódulos pulmonares sospechosos. La mediana de seguimiento fue de 6 años y medio.

A continuación se muestran los resultados más relevantes del estudio. Los porcentajes de cribados positivos en el grupo de LDCT fueron, para cada ronda, del 27,3, del 27,9 y del 16,8%, frente al 9,2, al 6,2 y al 5,0% en el grupo de radiografía de tórax. Durante el cribado, el 39,1 y el 16% de los participantes en el grupo de LDCT y radiografía de tórax tuvieron, respectivamente, como mínimo un resultado positivo. En las 3 rondas, el 96,4% en el grupo de LDCT y el 94,5% en el grupo de radiografía fueron falsos positivos. Se diagnosticaron un total de 1.060 casos de cáncer en el brazo de LDCT: 649 después de un cribado positivo, 44 después de un cribado negativo y 367 casos entre los participantes que se habían perdido un cribado o después de que finalizase el cribado. Hubo un total de 18.146 cribados positivos con TC y el cáncer se confirmó en 649 casos, siendo el valor predictivo positivo del 3,6%. La estadificación de los tumores detectados en cada ronda de cribado con TC se incluye en el material suplementario del artículo original, resumido aquí en la [tabla 1](#). En el grupo cribado con TC, las muertes por cáncer de pulmón fueron un 20% inferiores a las del grupo cribado por radiografía de tórax. Esta diferencia fue del 6,7% cuando se consideraron el total de las muertes. En cuanto a los efectos adversos, 16 participantes en el grupo de TC murieron después de un procedimiento diagnóstico invasivo (6 de ellos no tenían cáncer de pulmón).

### El cribado no ha demostrado reducir la estadificación de los casos de cáncer de pulmón detectados después de la primera ronda

Uno de los objetivos de un programa de cribado es detectar la enfermedad en una fase temprana, para así hacer posible la recuperación y un tratamiento menos agresivo. Cuando se inicia un programa de cribado se espera que la primera ronda detecte casos prevalentes entre los cuales no haya estadios dominantes. Las rondas sucesivas detectarán casos en los que predominen estadios tempranos respecto a la primera ronda<sup>13</sup>. El tiempo transcurrido entre 2 pruebas de cribado debe ser lo suficientemente corto como para que los cánceres que aparezcan después del cribado no tengan tiempo de progresar a estadios avanzados. Los estudios publicados sobre cribado de cáncer de pulmón con TC no presentan estas características. La [tabla 2](#) muestra la estadificación de los cánceres de pulmón detectados en los cribados iniciales y sucesivos en varios estudios<sup>10,14-23</sup>. Algunos de ellos no diferencian entre la estadificación de las rondas iniciales y sucesivas, lo que impide el análisis de un posible descenso en la estadificación<sup>24</sup>.

Como se muestra en la [tabla 2](#), la mayoría de estudios no indican un descenso en la estadificación en las rondas posteriores a la ronda inicial. La frecuencia de cánceres avanzados es estable o aumenta después de la primera ronda. El NLST detecta un ligero aumento en los estadios IA y IB en la segunda y tercera ronda, y un ligero

**Tabla 2**  
Estadios de cáncer de pulmón detectados con TC según el cribado de prevalencia o de incidencia

Estudio	Estadio en el cribado de prevalencia	Estadio en los cribados de incidencia	
		Segunda ronda	Tercera ronda
NLST <sup>10</sup>	IA: 45,9% IB: 9,2% IIA: 3,4% IIB: 4,1% IIIA: 11,6% IIIB: 10,2% IV: 16,0%	47,5% 11,5% 6,0% 3,8% 7,7% 10,4% 13,1%	50,4% 13,5% 3,5% 2,2% 6,5% 8,7% 15,2%
Fujikawa et al. <sup>14 a</sup> Bach et al. <sup>15,16</sup>	IA: 100% Los cánceres avanzados detectados (estadios III y IV) sobrepasan los predichos por el modelo. No se especifica cuáles de ellos son detectados en un cribado inicial y cuáles en rondas sucesivas (3,9 años de seguimiento mediano)	Cánceres no detectados n/d	
Henschke et al. <sup>17,18</sup>	I: 85% II: 3,7% III: 11,3% IV: 0%	IA: 85,7% II: 0% IIIA: 14,3% IV: 0%	
Swensen et al. <sup>19 b</sup>	I: 71,0% II: 12,9% III: 6,4% IV: 3,2% Cáncer de células pequeñas limitado: 6,5%	I: 50,0% II: 11,8% III: 17,7% IV: 0% Cáncer de células pequeñas limitado: 17,7% Desconocido: 2,9%	
Wilson et al. <sup>20</sup>	I: 58,4% II: 3,8% III: 28,3% IV: 7,5% Cáncer de células pequeñas: 1,9%	I: 37,5% II: 4,2% III: 25,0% IV: 4,2% Cáncer de células pequeñas: 33,3%	
Pastorino et al. <sup>21</sup>	I: 54,5% II: 9,1% III: 27,2% IV: 9,1%	I: 100% II: 0% III: 0% IV: 0%	
Estudio ITALUNG <sup>22</sup>	I: 52,4% II: 9,5% III: 9,5% IV: 19% Cáncer de células pequeñas limitado: 9,5%	n/d	
Lung Screening Study <sup>23</sup>	I: 53,3% II: 10,0% III: 20,0% IV: 10,0% Desconocido: 6,7%	I: 25,0% II: 0% III: 62,5% IV: 12,5% Desconocido: 0%	

<sup>a</sup> Dos cribados en total.

<sup>b</sup> La estadificación en cribados sucesivos se presenta agrupada. Se incluyen 2 cánceres de intervalo en un total de 43 cánceres incidentes.

descenso en los estadios III y IV en la tercera ronda si se compara con la ronda inicial (37,8 al 30,4%)<sup>10</sup>. El estudio de Pastorino et al. observa un aumento significativo en el porcentaje de casos de cáncer en una fase inicial detectados en las rondas de incidencia<sup>21</sup>. El estudio de Wilson et al. indica, por el contrario, un descenso significativo en los casos detectados en estadio I en la segunda ronda comparados con la ronda inicial, junto con un ligero aumento en los casos con estadios III y IV detectados en la segunda ronda<sup>20</sup>. Los estudios restantes indican un aumento en el porcentaje de casos de cáncer detectados en estadios avanzados en las rondas de incidencia respecto a los cánceres detectados en el cribado inicial (cribado de prevalencia)<sup>17-19,23</sup>.

Estos resultados indican que no se da el descenso esperado en la estadificación en los pacientes que acuden a rondas de cribado consecutivas. Esta observación es compatible con la hipótesis de Bach de un modelo bipartito para el cáncer de pulmón, que afirma que algunos cánceres pulmonares crecen rápidamente y son muy agresivos, mientras que otros crecen a un ritmo más lento. Para los últimos, un programa de cribado podría modificar su curso clínico<sup>16</sup>. Estos hallazgos también implican que uno de los requisitos para un programa de cribado no se cumpliría, ya que no

se modificaría el curso clínico de la enfermedad. Si no hay descenso en la estadificación y hay un aumento en el porcentaje de cánceres detectados en estadios avanzados en las rondas de incidencia, el cribado de cáncer de pulmón se demostraría inútil.

### El valor predictivo positivo del cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada es bajo y es similar al porcentaje de cirugías realizadas en pacientes sin cáncer de pulmón

Las lesiones pequeñas no calcificadas detectadas con LDCT se clasificarán como positivas, y la LDCT tiene mucha mayor resolución cuando se compara con otras técnicas de cribado. La tabla 3 refleja un valor predictivo positivo de la TC que oscila entre el 2,8 y el 11,5% en el cribado inicial<sup>8-10,17-23,25-29</sup>. Solo 3 estudios revelan un valor predictivo positivo superior al 9%<sup>17,27,29</sup>, con un rango del 1,6 al 25% en las rondas de cribado de incidencia. En la mayoría de los estudios el valor predictivo positivo se sitúa en torno al 5% en las rondas de incidencia. El NLST obtuvo un valor predictivo positivo del 3,8% al inicio y del 5,2% en la última ronda. Muchos de los estudios publicados, como el DANTE, no diferencian los resultados

**Tabla 3**

Valor predictivo positivo (VPP) de la TC para cribado de cáncer de pulmón en las rondas de prevalencia e incidencia

Estudio	VPP de la ronda de prevalencia	VPP de las rondas de incidencia
Diedrich et al. <sup>26</sup>	2,8%	n/d
Toyoda et al. <sup>8</sup>	8,1%	5,3%
Blanchon et al. <sup>9</sup>	5,3%	n/d
NLST <sup>10</sup>	3,8%	Segunda ronda: 2,4% Tercera ronda: 5,2%
Croswell et al. <sup>28</sup>	7,0% <sup>a</sup>	n/d
Tockman et al. <sup>25</sup>	6,9%	n/d
Henschke et al. <sup>17,18</sup>	11,5%	25%
Henschke et al. (I-ELCAP) <sup>29</sup>	9,7%	5,1%
NY-ELCAP <sup>27</sup>	11,1%	6,1%
Swensen et al. <sup>19</sup>	4,1%	4,1% <sup>a</sup>
Wilson et al. <sup>20</sup>	3,6%	1,6%
Pastorino et al. <sup>21</sup>	5,1%	9,7%
Lopez Pegna et al. (estudio ITALUNG) <sup>22</sup>	4,7%	n/d
Gohagan et al. (Lung Screening Study) <sup>23</sup>	8,9%	3,3%

<sup>a</sup> No se proporciona el número de resultados positivos en las diferentes rondas de cribado.

positivos de la primera ronda de los resultados del resto de rondas, por lo que el valor predictivo positivo para cada ronda de cribado no se puede calcular<sup>24</sup>.

Otro resultado que se espera en un programa de cribado es que el valor predictivo positivo debería aumentar en las rondas de incidencia respecto al cribado inicial. Muchas de las lesiones positivas encontradas en la primera ronda permanecerán en la segunda ronda sin mostrar crecimiento y, por tanto, no deberían ser clasificadas como hallazgos positivos en los cribados sucesivos. En solo 2 estudios<sup>17,21</sup> aumenta el valor predictivo positivo en las rondas de incidencia frente a la ronda de prevalencia (tabla 3). Uno de estos estudios es el *International Early Lung Cancer Action Project* (I-ELCAP), en el que el valor predictivo positivo aumenta del 11,5% en la primera ronda al 25% en las rondas de incidencia. Este estudio tiene el valor predictivo positivo más elevado en ambas rondas<sup>29</sup>.

Cuando hay un hallazgo positivo, la lesión debe ser examinada para determinar si es maligna y ser tratada. Más del 90% de los hallazgos positivos no corresponden a un cáncer pulmonar. Del total de nódulos detectados, en torno al 98% son benignos<sup>30</sup>. Así, en el NLST, en torno al 90% de los cribados positivos necesitaron una evaluación diagnóstica<sup>10</sup>. La mayoría de las lesiones detectadas en el cribado son menores de 1 cm de diámetro<sup>31</sup>. Dado que el riesgo de que una lesión sea cancerosa depende directamente de su diámetro, el manejo de los nódulos subcentimétricos es controvertido, y diferentes estudios proponen distintos protocolos. Para los nódulos pequeños se puede realizar una TC a los 3 o 6 meses, y si hay un aumento en el tamaño se debe realizar un examen invasivo para comprobar la existencia de células malignas. La guía del *American College of Chest Physicians* (ACCP) contiene criterios específicos sobre el manejo de los nódulos pulmonares en fumadores<sup>31</sup>. Recomienda TC periódicas, dependiendo del tamaño del nódulo, y para los inferiores a 4 mm recomienda una TC anual. Cuando se detectan hallazgos positivos, la probabilidad pretest de una lesión positiva es crucial. El diámetro de la lesión, la historia tabáquica del paciente, ser fumador o exfumador y la edad del sujeto influyen en esta probabilidad. Ninguno de los estudios analizados ha aplicado estos criterios al tratar con los hallazgos positivos, tratando a todas las lesiones de la misma manera dentro de cada estudio, independientemente de las características individuales de los participantes.

El análisis invasivo de un nódulo positivo tiene efectos secundarios que van desde problemas mínimos hasta la muerte. En un cierto porcentaje de casos positivos será necesario realizar un procedimiento quirúrgico como una mediastinoscopia (cuando se

**Tabla 4**

Intervenciones quirúrgicas en individuos con cribado positivo que al final tienen un resultado benigno

Estudio	Intervenciones quirúrgicas en lesiones positivas que no corresponden a un cáncer pulmonar
Blanchon et al. <sup>9</sup>	2% (3 toracotomías en un total de 152 nódulos no calcificados)
Croswell et al. <sup>28</sup>	2%
Infante et al. <sup>24</sup>	13% (6 toracotomías de un total de 46 demostraron una lesión benigna)
Wilson et al. <sup>20</sup>	1,6% (toracotomía o toracoscopia vídeo-asistida)
Swensen et al. <sup>19</sup>	2% (aproximadamente)
Pastorino et al. <sup>21</sup>	2,3% recibieron cirugía innecesaria en el primer cribado frente al 0,9% en la segunda ronda
NLST <sup>10</sup>	0,9% de cirugías innecesarias (164 en 18.146 sujetos positivos)

encuentran adenopatías en la TC), una toracoscopia o una toracotomía. En el NLST se realizó cirugía en el 4,2% de los casos positivos en la primera ronda, en el 2,9% de los positivos en la segunda ronda y en el 5,6% en la tercera ronda<sup>10</sup>. De todos los procedimientos quirúrgicos (mediastinoscopia o mediastinotomía, toracoscopia y toracotomía), la toracotomía se utilizó casi en la mitad de los casos en todas las rondas de cribado. Para los pacientes positivos, el porcentaje de procedimientos quirúrgicos supera en un 0,4-0,5% al porcentaje de individuos con cáncer de pulmón confirmado, lo que indica que aproximadamente ese porcentaje de pacientes positivos reciben una intervención quirúrgica innecesaria. En el NLST, 164 pacientes recibieron una intervención quirúrgica innecesaria, por lo que el 0,9% de todos los pacientes positivos fueron sometidos a una cirugía en la que no se detectó cáncer de pulmón (164/total de resultados positivos en las 3 rondas = 18.146). Estos porcentajes son significativos si se tienen en cuenta su morbilidad y su mortalidad, incluso aunque en el NLST solo el 0,06% de los pacientes positivos tuvieron complicaciones relevantes después de una cirugía invasiva<sup>10</sup>. La tasa de mortalidad asociada a las resecciones quirúrgicas del cáncer de pulmón se sitúa entre el 1 y el 4%, en función también del número de cirugías realizadas en cada hospital<sup>32</sup>. Cuando el tumor está en las fases iniciales, la mortalidad posquirúrgica desciende al 1-2%<sup>33</sup>.

La tabla 4 muestra las intervenciones quirúrgicas sobre lesiones benignas en los estudios que indican este resultado<sup>9,10,19-21,24,28</sup>. El porcentaje de cirugías innecesarias oscila entre el 0,9 (NLST)<sup>10</sup> y el 13% (DANTE)<sup>24</sup>, mientras que se sitúa en el 2% en la mayoría de los estudios. Este dato no se indica en el estudio I-ELCAP<sup>29</sup>.

### Un falso positivo tiene importantes implicaciones para los pacientes

Los resultados mostrados anteriormente indican que los falsos positivos pueden tener un efecto directo en los sujetos cribados. Además, un resultado positivo tiene una severa carga psicológica para los pacientes. La mayoría de los pacientes son conscientes de que el cáncer de pulmón es una enfermedad potencialmente letal, y un resultado positivo afectará a toda la familia. Durante el período que transcurre entre un resultado positivo y el momento en que la enfermedad se descarta, el paciente y su familia experimentarán una gran ansiedad<sup>34</sup>. Incluso asumiendo que los pacientes están correctamente informados sobre el elevado número de falsos positivos atribuibles a la prueba de cribado, un período de preocupación es inevitable. Además de la propia carga psicológica, los costes directos e indirectos de los falsos positivos pueden ser elevados, incluyendo viajes a y desde el hospital y una posible pérdida de productividad debido a absentismo laboral o poco rendimiento en el trabajo.

## El sobrediagnóstico en el cribado del cáncer de pulmón es probablemente elevado

El sobrediagnóstico puede definirse como sigue: 1) el cáncer no evoluciona o incluso disminuye, o 2) el cáncer progresa tan lentamente que el paciente muere por otras causas sin haber desarrollado síntomas. Esto último depende de 3 factores: a) tamaño en el momento de la detección; b) velocidad de crecimiento, y c) riesgos competitivos de mortalidad. Como en el momento de la detección no se sabe qué cánceres son sobrediagnosticados y cuáles no, en todos ellos es necesaria una aproximación diagnóstica. Una de las principales causas del sobrediagnóstico es el cribado<sup>35,36</sup>, y en el caso del cribado del cáncer de pulmón, el sobrediagnóstico no es una posibilidad, sino un hecho. Al menos así se ha puesto en evidencia en el *Mayo Lung Project*, el cual ha observado que el brazo cribado con radiografía de tórax aún tenía un exceso de casos de cáncer detectados después de 16 años de seguimiento adicional<sup>37</sup>. Si el sobrediagnóstico es habitual utilizando radiografía de tórax, es esperable que cuando se utilice TC sea aún mayor, dada su mayor resolución. De hecho, la TC detecta de 2 a 3 veces más nódulos positivos frente a la radiografía de tórax. El cribado poblacional con la TC puede detectar un número sustancial de tumores indolentes y lesiones benignas, así como nódulos potencialmente letales<sup>38</sup>. El sobrediagnóstico, por definición, se clasifica como un caso innecesario y, de esta manera, todos los procedimientos realizados sobre un nódulo positivo sobrediagnosticado son también innecesarios. Los estudios disponibles que analizan el cribado de cáncer de pulmón con TC mencionan la posibilidad del sobrediagnóstico, aunque este no es analizado formalmente en ninguno de dichos estudios. Es prácticamente imposible clasificar un nódulo positivo maligno como sobrediagnosticado después de haberlo detectado. El paso lógico es analizar los nódulos y comprobar la presencia de células cancerosas. El NLST observa sobrediagnóstico en el brazo cribado con TC. Este brazo detecta sistemáticamente más casos de cáncer que el brazo cribado con rayos x en todas las rondas de cribado (al igual que en otros estudios). Sin embargo, para confirmar esto sería necesario un seguimiento largo de ambos grupos<sup>10,35</sup>. Es más, el hecho de que el número de positivos solo descienda entre la segunda y la tercera rondas y permanezca igual entre la ronda inicial y la segunda ronda sugiere la posibilidad de sobrediagnóstico. En el NLST no será posible cuantificar la presencia de sobrediagnóstico comparado con los cuidados habituales, ya que el grupo de comparación ha recibido radiografía de tórax.

El manejo del sobrediagnóstico es extremadamente difícil en los programas de cribado de cáncer, y la perspectiva es aún más difícil en el cribado de cáncer de pulmón con TC. La adopción de una aproximación conservadora a las lesiones sospechosas detectadas en el cribado implica la vigilancia con técnicas de imagen<sup>31</sup>, exponiendo a los pacientes a elevadas dosis de radiación. Sin embargo, esta parecería la manera menos dañina de distinguir 2 lesiones de 0,8 cm de diámetro, una agresiva y potencialmente letal y la otra indolente, de progresión muy lenta o incluso recesiva. Esta hipótesis es apoyada por resultados que indican que los sujetos en estadio I detectados en el cribado de cáncer que no reciben tratamiento mueren finalmente por esta enfermedad<sup>39</sup>.

### Utilizar tomografía computarizada de baja dosis como prueba de cribado del cáncer de pulmón aumenta el riesgo de cáncer inducido por radiación

La mayoría de los estudios recientes sobre cribado de cáncer de pulmón han utilizado la TC de baja dosis como prueba de cribado. Esta modalidad de cribado tiene grandes ventajas, como la

de detectar nódulos subcentimétricos, pero también inconvenientes, ya que expone a los sujetos a dosis de radiación mucho más elevadas que con una radiografía de tórax. Una TC de baja dosis equivale aproximadamente a la radiación natural que recibe un sujeto en 3 años o a 400 radiografías de tórax. Otras pruebas de cribado son mucho menos dañinas, como la mamografía, que es equivalente a la radiación natural que recibe una persona a lo largo de 3 meses<sup>40</sup>. Estudios de simulación han indicado que en torno al 1,5-2% de todos los cánceres diagnosticados en Estados Unidos son provocados por radiación recibida por TC<sup>41</sup>. En Estados Unidos, la exposición a radiación médica ha sobrepasado la exposición a radiación natural debido al aumento del uso de las pruebas diagnósticas de imagen<sup>42,43</sup>. Además, el cáncer de pulmón es uno de los tipos de cáncer más frecuentemente inducidos por radiación<sup>44</sup>, como han demostrado estudios de modelización recientes. Se ha estimado una muerte por cáncer inducido por radiación por cada 2.000 tomografías (asumiendo una dosis efectiva de 10 milisieverts por tomografía y un 5% de riesgo por sievert)<sup>45</sup>. Los individuos cribados con un resultado normal deben ser cribados anualmente. Esta situación significaría el riesgo más bajo para un individuo cribado debido a la radiación recibida. Cuando se detecta una lesión sospechosa, debería haber un seguimiento para comprobar el crecimiento cada 3-6 meses, exponiendo a los sujetos a dosis acumuladas de radiación elevadas (utilizar una TC diagnóstica implica más radiación). Es más, se ha sugerido que hay una interacción submultiplicativa entre la radiación y el tabaco<sup>46</sup>, y los individuos cribados para el cáncer de pulmón serán fumadores o exfumadores. Se ha observado que el riesgo de cáncer debido a la radiación desciende con la edad, pero esto no es así para el cáncer de pulmón. Las dosis de radiación empleadas con LDCT se sitúan en el rango de radiación para la que hay evidencia directa de un aumento en el riesgo de cáncer en los supervivientes de la bomba atómica. Para el cáncer de pulmón, la dosis de radiación con esta modalidad de tomografía es de 2,5 a 9 mGy. El exceso de riesgo de cáncer de pulmón para una dosis de 5,2 mGy en fumadores mayores de 50 años que han recibido un cribado anual hasta los 75 años es del 0,85% para las mujeres y del 0,23% para los hombres. El cribado anual podría, por lo tanto, aumentar las muertes por cáncer de pulmón sobre un 1,8% en Estados Unidos. Retrasar la edad del primer cribado de 50 a 60 años reduciría considerablemente el riesgo de cáncer inducido por radiación, y cambiar la frecuencia de cribado de anual a bianual reduciría a la mitad las dosis de radiación<sup>10</sup>. Sin embargo, el estudio que ha observado los resultados anteriores no tuvo en cuenta otras pruebas potenciales para diagnosticar cáncer de pulmón, como la tomografía de emisión de positrones (PET), y los riesgos podrían estar infraestimados.

### El cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada tiene un gran impacto económico y organizativo

Un programa de cribado de cáncer de pulmón con TC para fumadores tendría un impacto económico significativo. Hay un elevado número de sujetos para ser cribados en un programa de estas características que deberían ser localizados y contactados. Esto no sería fácil, ya que para localizarlos se deberían usar las historias clínicas<sup>47</sup>. No existen bases de datos de fumadores activos o exfumadores, y la fiabilidad de las historias clínicas para localizarlos es discutible. Dado el elevado número de sujetos en riesgo, se necesitarían tomógrafos dedicados exclusivamente al programa de cribado, con radiólogos, técnicos y auxiliares asignados a cada unidad de cribado. Estas unidades deberían trabajar a doble turno para aumentar su eficiencia y, por tanto, duplicar el personal por tomógrafo. Una TC cuesta sobre 366,32 €<sup>48</sup>, a lo que se debería añadir el coste de

**Tabla 5**

Edad, características de los fumadores e intervalos de cribado en los estudios revisados

Estudio	Edad (rango)	Características de los fumadores	Intervalo de cribado
NLST <sup>10</sup>	55-74	≥ 30 paquetes-año. Los exfumadores debían haber abandonado el tabaco en los 15 años previos	1 año
Henschke et al. (I-ELCAP) <sup>29</sup>	≥ 40	Fumadores, exfumadores o nunca fumadores expuestos a tabaquismo pasivo o expuestos ocupacionalmente a carcinógenos pulmonares	7-18 meses
Henschke et al. (ELCAP) <sup>17,18</sup>	≥ 60	Tabaquismo ≥ 10 paquetes-año. Adecuados para cirugía torácica	6-18 meses
Tockman et al. <sup>25</sup>	≥ 45	Fumadores y exfumadores de ≥ 30 paquetes-año con obstrucción moderada en la espirometría (FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%)	n/d
Infante et al. <sup>24</sup>	60-74	Fumadores o exfumadores de al menos 20 paquetes-año	1 año
Wilson et al. <sup>20</sup>	50-79	Fumadores o exfumadores de al menos 37,5 paquetes-año. < 10 años desde el abandono del tabaco	1 año
Swensen et al. <sup>19</sup>	50-85	Fumadores o exfumadores. < 10 años desde el abandono del tabaco	1 año
NY-ELCAP <sup>27</sup>	≥ 60	Historia tabáquica ≥ 10 paquetes-año. Adecuados para cirugía torácica	7-18 meses
Pastorino et al. <sup>21</sup>	≥ 50	Fumadores o exfumadores de al menos 20 paquetes-año	1 año
Lopes Pegna et al. <sup>22</sup>	55-69	Al menos 20 paquetes-año en los últimos 10 años	1 año
Gohagan et al. <sup>23</sup>	55-74	Fumadores o exfumadores de 30 paquetes-año. Los exfumadores debían haber dejado el tabaco en los últimos 10 años.	1 año

pruebas complementarias cuando hay un resultado positivo (añadiendo el coste de la tomografía, el personal y las necesidades preparatorias de las pruebas y la pérdida de productividad laboral incurrida a causa de las citas)<sup>47</sup>.

Para una población hipotética de un millón de personas mayores de 18 años en la que solo se cribasen sujetos de 50 a 75 años (por ejemplo, el 35% de la población), con una prevalencia de tabaquismo del 25%, y que en torno al 90% de los fumadores hubiesen consumido más de 20 paquetes-año, el número de sujetos cribados sería  $1.000.000 \times 0,35 \times 0,25 \times 0,9 = 78.750$  (el 7,8% de toda la población mayor de 18 años). Solo el coste de las pruebas de cribado, asumiendo 300€ por prueba, sería de un total de 23.625.000€. Aplicando los resultados del estudio NLST, en la primera ronda habría 21.499 (27,3%) resultados positivos que necesitarían un examen posterior. De estos resultados positivos, el 3,6% serían confirmados como cánceres pulmonares y el resto serían falsos positivos. Se detectarían por lo tanto 774 casos. El coste de un falso positivo en un varón se ha estimado en 1.171\$ en un año<sup>49</sup>. En una segunda ronda de cribado el número de cánceres detectados probablemente disminuiría, ya que se han descartado los cánceres prevalentes pero se mantiene el coste del programa de cribado (con una posible reducción de los falsos positivos). Algunos estudios sobre coste-efectividad favorecen el cribado de cáncer de pulmón<sup>50</sup>, pero sus estimaciones se basan en el estudio I-ELCAP, que ha obtenido los mejores resultados de entre todos los estudios publicados pero que presenta muchas limitaciones<sup>51,52</sup>.

### Otros aspectos

Hay una gran variabilidad en cuanto a las características de los estudios sobre cribado de cáncer de pulmón (tabla 5). Respecto a la periodicidad del cribado, existe consenso en que un año es el intervalo ideal, pero hay gran variabilidad en la edad de comienzo y finalización del cribado. Otro factor que influye en el número de lesiones positivas es la prevalencia de tabaquismo en los diferentes estudios. Algunos estudios incluyen a individuos que nunca han fumado<sup>8,14</sup>, en los que la probabilidad de resultados positivos es baja y, aún más importante, las características de los fumadores varían entre las poblaciones cribadas (tabla 5). Muchos estudios utilizan simplemente los paquetes-año para incluir a los fumadores, sin considerar que el tiempo que transcurre desde el abandono del tabaco reduce la posibilidad de desarrollar cáncer de pulmón. Existen grandes diferencias en la edad de los sujetos cribados: mientras algunos estudios comienzan el cribado a los 40<sup>29</sup>, otros comienzan a los 60<sup>17,24</sup>. Muchos estudios no especifican un límite de edad para

**Tabla 6**

Anchura de la colimación, positivos en la primera ronda y valor predictivo positivo

Estudio	Anchura de la colimación	Positivos en la primera ronda (%)	Valor predictivo positivo (%)
Henschke et al. (I-ELCAP) <sup>56</sup>	10 mm	13,3	9,7
NLST <sup>10</sup>	n/d	27,3	3,8
Tockman et al. <sup>25</sup>	10 mm	35	6,9
Henschke et al. (ELCAP) <sup>17</sup>	10 mm	23	11,5
Wilson et al. <sup>20</sup>	2,5 mm	40,6	3,6
Swensen et al. <sup>19</sup>	5 mm	51	4,1
NY-ELCAP <sup>27</sup>	10 mm	14,4	11
Pastorino et al. <sup>21</sup>	10 mm	19	5,1
Lopes Pegna et al. <sup>22</sup>	3 mm	30,3	4,7
Gohagan et al. <sup>23</sup>	5 mm	25	8,9

el cribado, incluso aunque la expectativa de vida de una persona que va a ser cribada con TC debería ser al menos de 10 años<sup>39</sup>.

La anchura de los cortes de la tomografía es especialmente importante. Cuanto más fina sea la colimación, más nódulos se localizarán. La mayoría de estudios incluyen cortes de 10 mm<sup>10,17,21,27</sup>, y los nódulos de menor diámetro es menos probable que sean detectados. Los estudios que empleen cortes más finos detectarán más nódulos, lo que implicará más exploraciones posteriores y también una dosis mayor de radiación. Parece razonable que el intervalo de cribado debería ampliarse cuando se usen cortes más finos o acortarse cuando se use peor resolución. En la tabla 6 puede observarse que los estudios con cortes más finos tienen la mayor prevalencia de nódulos positivos<sup>20,22</sup> y el valor predictivo positivo más bajo en la primera ronda. Por último, la probabilidad de resultados positivos también dependerá de las características subyacentes de la población. Así, en áreas en las que exista una mayor prevalencia de tuberculosis o de enfermedades respiratorias, la probabilidad de hallazgos positivos es elevada.

Finalmente, muchos estudios han detectado una frecuencia relativamente elevada de cánceres de intervalo. Respecto al número total de cánceres encontrados en las rondas de incidencia, los casos de cáncer de intervalo son el 6,8<sup>29</sup>, el 5,9<sup>19</sup> o el 6,8<sup>10</sup>. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de Bach de un modelo bipartito para el cáncer de pulmón<sup>16</sup>.

### Contextualización de los resultados y propuestas de acción

Los resultados observados para el cribado de cáncer de pulmón con TC muestran muchas limitaciones. La principal es un valor predictivo positivo extremadamente bajo, lo que significa un número muy elevado de falsos positivos. Los falsos positivos exponen a los individuos a tratamientos innecesarios y nocivos, e

incluso a la muerte. Aunque se espera que un programa de cribado poblacional tenga un bajo valor predictivo positivo, ya que el valor predictivo negativo es el parámetro clave, los resultados para el cáncer de pulmón parecen poco aceptables. Es más, la aproximación diagnóstica a un nódulo positivo implica un cierto riesgo de morbilidad. Algunos nódulos se localizan en zonas anatómicas que no son accesibles mediante broncoscopia o punción transtorácica percutánea (biopsia o citología), y la única forma de conocer la naturaleza del nódulo es un procedimiento quirúrgico. Los nuevos procedimientos diagnósticos facilitan el acceso a estos nódulos<sup>53</sup>, pero aún existen áreas inaccesibles. Puede haber metástasis incluso cuando el tumor primario es pequeño. Los tumores localizados centralmente o en las vías respiratorias no se detectan fácilmente con una tomografía de cribado<sup>54</sup>. El valor predictivo positivo estimado del 5% debe ser confrontado con un 2% de posibilidades de someterse a una cirugía innecesaria. Las muertes evitadas deberían contraponerse con los efectos de la radiación más la ansiedad más las cirugías innecesarias y los costes directos e indirectos.

La opción razonable es, a pesar de los resultados del NLST y de otros estudios con resultados prometedores como el I-ELCAP, no recomendar el cribado de cáncer de pulmón con TC. Es mejor aunar esfuerzos para que los profesionales sanitarios estén alerta sobre la sintomatología del cáncer pulmonar, aumentando su entrenamiento y concienciando a los fumadores del riesgo que tienen de desarrollar cáncer pulmonar. Deberían dedicarse más recursos al consejo antibaíquico y a políticas de salud pública con el objetivo de evitar el inicio de consumo de tabaco en los jóvenes. Todo esto no debe impedir el desarrollo de nuevos estudios que definan en qué subgrupos de sujetos la tomografía de cribado sería coste-efectiva. Estos subgrupos podrían delimitarse por la cantidad de tabaco fumada en la vida (elevada), por el grupo de edad, por la coexistencia de factores de riesgo (riesgo de cáncer de pulmón de origen laboral, exposición a concentraciones elevadas de radón) y por la presencia de otras enfermedades respiratorias o, alternativamente, realizando un cribado oportunista en individuos seleccionados de acuerdo con sus características individuales. Como se ha publicado recientemente, se necesita un cambio en las políticas de cribado<sup>55</sup>, y esto es particularmente importante en el cáncer de pulmón, donde en la actualidad se impone una reflexión profunda. El *American College of Chest Physicians* y la *American Thoracic Society* van a activar guías de práctica clínica sugiriendo un cribado anual con LDCT para los fumadores de más de 30 paquetes-año con una edad entre 50 y 74<sup>12</sup> años, aunque con claras advertencias. Quizá la más importante es que la LDCT no debe ser ofertada fuera de un proceso organizado. Es necesario fomentar un debate reflexivo con todos los profesionales implicados (neumólogos, oncólogos, radiólogos, cirujanos torácicos, epidemiólogos, gestores y pacientes) antes de introducir un cribado poblacional desorganizado que beneficiaría a unos pocos individuos mientras podría ser perjudicial para muchos más, incluyendo las organizaciones sanitarias.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45:931–91.
- Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1672–94.
- National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results [consultado 10 Nov 2011]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/staffacts/html/lungb.html#survival>
- Lopez A, Mathers C, Ezzati M, HJamison D, Murray C, editores. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington: Oxford University Press and The World Bank; 2006.
- Ruano-Ravina A, Figueiras A, Montes-Martinez A, Barros-Dios JM. Dose-response relationship between tobacco and lung cancer: new findings. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12:257–63.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309:901–11.
- Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *Br J Cancer*. 2008;98:1602–7.
- Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarie E, Milleron B, et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer*. 2007;58:50–8.
- 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;365:395–409.
- 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;306:1865–73.
- 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;307:2418–29.
- Miettinen OS. Screening for lung cancer: can it be cost-effective? *CMAJ*. 2000;162:1431–6.
- Fujikawa A, Takiguchi Y, Mizuno S, Uruma T, Suzuki K, Nagao K, et al. Lung cancer screening—comparison of computed tomography and X-ray. *Lung Cancer*. 2008;61:195–201.
- Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007;297:953–61.
- Bach PB. Is our natural-history model of lung cancer wrong? *Lancet Oncol*. 2008;9:693–7.
- 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;354:99–105.
- Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer*. 2001;92:153–9.
- 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;235:259–65.
- Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, Fisher SN, Balogh P, Landreneau RJ, et al. The Pittsburgh Lung Screening Study (PLUSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:956–61.
- 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;362:593–7.
- 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. *Lung Cancer*. 2009;64:34–40.
- 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;47:9–15.
- 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;180:445–53.
- Tockman M, Hazelton T, Coppage L, Sommers E, Robinson L, Walsh F. Lung cancer screening with helical CT: evidence for a stage shift? *Lung Cancer*. 2004;41 Suppl 2:S40–1.
- Diederich S, Wormanns D, Lenzen H, Semik M, Thomas M, Peters PE. Screening for asymptomatic early bronchogenic carcinoma with low dose CT of the chest. *Cancer*. 2000;89 Suppl 11:2483–4.
- New York Early Lung Cancer Action Project Investigators. CT screening for lung cancer: diagnoses resulting from the New York Early Lung Cancer Action Project. *Radiology*. 2007;243:239–49.
- Croswell 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;152:505–12. W176–180.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355:1763–71.
- Midthun D, Swensen S, Jett J, Hartman T. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Lung Cancer*. 2003;41 Suppl 2:S40.
- Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132 3 Suppl:1085–305.
- Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:181–8.

33. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon 2nd JE, Landreneau RJ, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1013-9, discussion 9-20.
34. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The diagnosis and treatment of lung cancer (update). gc121. September 2011.
35. Sox HC. Better evidence about screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:455-7.
36. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:605-13.
37. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:748-56.
38. Esserman L, Thompson I. Solving the overdiagnosis dilemma. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:582-3.
39. Henschke CI, Yankelevitz DF. CT screening for lung cancer: update 2007. *Oncologist.* 2008;13:65-78.
40. Reducing radiation for medical X-rays [consultado 10-11-2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm095505.htm>
41. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277-84.
42. Samet JM. Radiation and cancer risk: a continuing challenge for epidemiologists. *Environ Health.* 2010;10 Suppl 1:S4.
43. NCRP Report No. 160. Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States. Bethesda, Maryland, EE. UU.: National Council on Radiation Protection & Measurements; 2009.
44. Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med.* 2009;169:2071-7.
45. What are the radiation risks from CT? [consultado 10 Nov 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cdrh/ct/risks.html>
46. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology.* 2004;231:440-5.
47. Fernández Rubio A, Ruano Raviña A. Cribado de cáncer de pulmón. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2009.
48. Diario Oficial de Galicia, 8 de noviembre de 2011. p. 32575.
49. Lafata JE, Simpkins J, Lamerato L, Poisson L, Divine G, Johnson CC. The economic impact of false-positive cancer screens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:2126-32.
50. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest.* 2003;124:614-21.
51. Bach PB. Inconsistencies in findings from the early lung cancer action project studies of lung cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1002-6.
52. Bach PB. Untreated patients in "CT screening for lung cancer: update 2007". *Oncologist.* 2008;13:1030-2, author reply 3.
53. Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;33:1156-64.
54. Unger M. A pause, progress, and reassessment in lung cancer screening. *N Engl J Med.* 2006;355:1822-4.
55. Stefanek ME. Uninformed compliance or informed choice? A needed shift in our approach to cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1821-6.
56. Henschke CI. Survival of patients with clinical stage I lung cancer diagnosed by computed tomography screening for lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4949-50.