

# SCREENING EN CÁNCER DE PULMÓN: ¿REALIDAD O FICCIÓN?

Autores: Dr. Sebastián Gandolfo (MAAC)<sup>1</sup>, Dra. Nadia Fontanet (MAAC)<sup>2</sup>, Dra. Nadia Tolosa. Dra. M Camila Luxen, Dr. Juan Martín Vozzi (MAAC)<sup>5</sup>

1- Médico de Planta. Sección Cirugía Torácica.

2-Médica de Planta. Sección Cirugía Torácica.

3- Carrera de Especialistas Cirugía Torácica. Universidad de Buenos Aires.

4- Residente de Cirugía General.

5- Jefe de Sección Cirugía Torácica.

Para poder desarrollar el tema de screening en cáncer de pulmón primeramente hay que comprender que es un screening, para qué sirve y en que consiste. La prueba de screening o cribado constituye una medida de prevención secundaria, que consiste en la realización de pruebas diagnósticas a sujetos que a priori se consideran sanos, a fin de detectar posibles patologías de forma precoz. Esto posibilita la mejora del pronóstico y la supresión o reducción tanto de la mortalidad como de las limitaciones asociadas.

Según la definición de la Organización Mundial de la salud: “el screening o cribado consiste en identificar en la población general a personas afectadas por una enfermedad o anomalía que hasta entonces pasaba desapercibida mediante test diagnósticos, exámenes u otras técnicas de aplicación rápida”.

Los criterios de calidad de un programa de screening son:

- Bajo número de falsos positivos
- Bajo Costo
- La prueba de detección debería mejorar el resultado
- Ser validado científicamente
- Ser de bajo riesgo
- Ser reproducibles
- Ser accesible
- Ser rentable

La implementación de un programa de screening implica no solo la capacidad de realizar pruebas diagnósticas, sino también la necesidad de personal idóneo en la selección de la población target, en el seguimiento de los sujetos sometidos a las pruebas y el procesamiento y la interpretación de los datos obtenidos.

Tratándose puntualmente del screening de cancer de pulmon (Lung Cancer Screening, LCS), el método diagnóstico elegido es la Tomografía Computada de Baja Dosis (Low Dose CT, LDCT), y el sistema de categorización de las imágenes obtenidas se conoce como Lung Rads.

LUNG RADS:

El sistema Lung-RADS permite estandarizar el informe y la gestión de los exámenes pulmonares realizados con el método de LDCT. Como método de screening cumple con los criterios necesarios descritos anteriormente tales como bajo costo, reproducibilidad, bajo número de falsos positivos, entre otros). Recordemos siempre la importancia de la interpretación y análisis por personal capacitado de los resultados obtenidos por cualquier método de screening.

## CATEGORÍAS DE EVALUACIÓN LUNG-RADS, INTERPRETACION Y RECOMENDACIONES

### CATEGORIA 0: Incompleto

Esta categoría incluye exámenes LCS que se consideran incompletos por 1 de 2 razones:

1. Hay una visualización de imagen incompleta del parénquima pulmonar
2. Se requiere de la comparación con una imagen anterior para que se pueda otorgar una categoría de evaluación final.

Prevalencia poblacional estimada: 1%.

**Manejo:** Imágenes de TC adicionales o comparación con exámenes anteriores de TC de tórax es necesario. Después de adquirir imágenes adicionales o una comparación de imágenes, se realiza una evaluación final.

### **CATEGORIA 1: Negativo**

Incluye LDCT sin nódulos o con nódulos que tienen características benignas, como nódulo(s) con calcificaciones específicas: completas, centrales, con forma palomitas de maíz, anillos concéntricos; y nódulos que contienen grasa (40 a 120 unidades Hounsfield en atenuación).

Prevalencia poblacional estimada: 90%. Probabilidad de malignidad: Menos del 1%.

**Manejo:** Continuar con la evaluación anual con LDCT en 12 meses.

### **CATEGORIA 2: Apariencia y o comportamiento Benigno**

Nódulos con muy baja probabilidad de convertirse en un cáncer clínicamente activo debido al tamaño o falta de crecimiento.

Hallazgos en la TC de base:

- Nódulo sólido menor de 6 mm (<113mm<sup>3</sup>)
- Nódulo parcialmente sólido de menos de 6 mm (<113mm<sup>3</sup>) de diámetro total
- Nódulo no sólido menor de 30 mm (<14137mm<sup>3</sup>).

Incluye los siguientes hallazgos en las posteriores TC dentro del screening:

- Nódulo sólido nuevo de menos de 4 mm (<34mm<sup>3</sup>);
- Nódulo no sólido de 30 mm o más (>14137mm<sup>3</sup>) y sin cambios o de crecimiento lento;
- Nódulos de categoría 3 o 4 sin cambios para 3 meses o más.
- Nódulo(s) pericisurales(es) < 10 mm (524 mm<sup>3</sup>) (Nódulos sólidos de márgenes lisos, de forma ovalada, lentiforme o triangular, y diámetro máximo menor de 10 mm o 524 mm<sup>3</sup> deben clasificarse como categoría 2)

Prevalencia poblacional estimada: 90%. Probabilidad de malignidad: Menos del 1%.

**Manejo:** Continuar con la evaluación anual con LDCT en 12 meses.

### **CATEGORIA 3: Probablemente Benigno**

Nódulos con baja probabilidad de convertirse en un cáncer clínicamente activo.

Incluye los siguientes hallazgos en la TC de base:

- Nódulo sólido de 6 mm o más a menos de 8 mm (>113 a <268mm<sup>3</sup>);
- Nódulo parcialmente sólido de 6 mm o más en total diámetro (>113mm<sup>3</sup>) con componente sólido menor que 6 mm (<113mm<sup>3</sup>);
- Nódulo no sólido mayor o igual a 30 mm (>14137mm<sup>3</sup>).

Hallazgos en posteriores TC:

- Nódulo sólido nuevo de 4 mm a menos de 6 mm (34mm<sup>3</sup> a <113mm<sup>3</sup>);
- Nódulo parcialmente sólido nuevo de menos de 6 mm en total diámetro (<113mm<sup>3</sup>);
- Nuevo nódulo no sólido (en vidrio esmerilado).

Prevalencia poblacional estimada: 5%. Probabilidad de malignidad: 1% a 2%.

A pesar del bajo riesgo de malignidad, los nódulos en este grupo requieren estudio para confirmar la etiología benigna. Por esta razón, un Lung-RADS categoría 3 representa un LCS positivo.

**Manejo:** Realizar seguimiento de LDCT en 6 meses.

### **Categoría 4A: Sospechoso**

Hallazgos para los cuales pruebas diagnósticas y/o muestreo de tejido es recomendado.

Incluye los siguientes hallazgos en la TC de base:

- Nódulo sólido de 8 mm o más a menos de 15 mm (>268 a < 1767mm<sup>3</sup>);
- Nódulo parcialmente sólido de 6 mm o más en diámetro total con componente sólido 6 mm o menor de 8 mm (>113 a <268mm<sup>3</sup>);
- Nódulo endobronquial.

Incluye los siguientes hallazgos en TC posteriores:

- Nódulo sólido nuevo de 6 mm a menos de 8 mm (>113 a < 268mm<sup>3</sup>);
- Nódulo sólido en crecimiento menor de 8 mm (<268mm<sup>3</sup>);
- Nódulo parcialmente sólido con un componente sólido nuevo de menos de 4 mm (<34mm<sup>3</sup>) o en crecimiento.

Prevalencia poblacional estimada: 2%. Probabilidad de malignidad: 5% a 15%.

**Manejo:** Realizar LDCT en 3 meses; Se puede realizar PET/CT cuando hay un componente sólido de 8 mm o mayor.

#### **CATEGORIA 4B: Sospechoso**

Hallazgos para los cuales las pruebas diagnósticas y/o muestreo de tejido es recomendado.

Incluye los siguientes hallazgos en la TC de base:

- Nódulo sólido de 15 mm o más (> 1767mm<sup>3</sup>);
- Nódulo parcialmente sólido con componente sólido mayor o igual a 8mm (>268mm<sup>3</sup>).

Incluye los siguientes hallazgos en TC posteriores:

- Nódulo sólido nuevo o en crecimiento de 8 mm o más (> 268mm<sup>3</sup>)
- Nódulo parcialmente sólido con componente sólido nuevo igual o mayor a 4 mm (>34mm<sup>3</sup>) o en crecimiento.

Prevalencia poblacional estimada: 2%. Probabilidad de malignidad: Mayor al 15%.

**Manejo:** tomografía computarizada de tórax con o sin medio de contraste, exploración PET/CT y/o muestreo de tejido dependiendo de la probabilidad de malignidad y comorbilidades. Se puede realizar PET/CT cuando hay un componente sólido mayor o igual 8 mm.

#### **Categoría 4X: Sospechoso**

Hallazgos para los cuales pruebas diagnósticas y/o muestreo de tejido es recomendada. Incluye nódulos de categoría 3 o 4 con características o hallazgos de imágenes que aumentan la sospecha de malignidad, incluida la espiculación, un nódulo no sólido que duplica su tamaño en 1 año, ganglios linfáticos aumentados de tamaño.

Las burbujas o áreas de atenuación dentro de una lesión también pueden generar sospecha de cáncer de pulmón, porque este hallazgo tiene una asociación con el adenocarcinoma de pulmón. Además, para los nódulos adyacentes a un espacio aéreo quístico, las manifestaciones radiológicas que son sospechosas de adenocarcinoma incluyen un aumento en el grosor de la pared o el desarrollo de un nuevo componente sólido periférico. Estas características pueden resultar en la designación del nódulo como categoría Lung-RADS 4X.

Prevalencia poblacional estimada: 2%. Probabilidad de malignidad: Mayor al 15%.

**Manejo:** tomografía computarizada de tórax con o sin medio de contraste, exploración PET/CT y/o biopsia de tejido dependiendo de la probabilidad de malignidad y comorbilidades. Se puede realizar PET/CT cuando hay un componente sólido de 8 mm o más grande.

#### **MODIFICADORES**

Se puede agregar un modificador "S" a la categoría 0 a 4 (p. ej., "Lung-RADS 2S") si hay un hallazgo clínicamente significativo o potencialmente significativo de cáncer no pulmonar.

**Factores de Riesgo**

Se debe identificar las poblaciones que tienen un alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Se sabe que el consumo de tabaco es un factor de riesgo bien establecido para el cáncer de pulmón, otros factores como los ambientales y genéticos también parecen aumentar el riesgo. Se debe contemplar todos los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de cáncer de pulmón.

Importante destacar que los Individuos con factores de alto riesgo que son candidatos para un programa de screening no deben tener ningún síntoma sugestivo de enfermedad pulmonar (p. ej., tos, dolor, pérdida de peso).

#### **Tabaquismo**

El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón está asociado a la duración del hábito tabaquico y, en menor proporción, a la cantidad de tabaco fumado por día, tipo del tabaco y los patrones de inhalación. Es un importante factor de riesgo modificable en el desarrollo del cáncer de pulmón y representa el 85 % de todas las muertes relacionadas con el cáncer de pulmón. Fumar tabaco también está asociado con otros cánceres y enfermedades, como cáncer de riñón, vejiga, páncreas, estómago o cáncer de cuello uterino o leucemia mieloide aguda. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón por fumar tabaco se ha establecido firmemente. El humo del tabaco contiene más de 50 carcinógenos conocidos. El Riesgo para desarrollar cáncer de pulmón es aproximadamente 20 veces mayor para los fumadores que para los no fumadores. Dejar de fumar disminuye el riesgo de cáncer de pulmón. Los exfumadores tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón en comparación con los que nunca han fumado. Tener antecedentes de consumo de tabaco o ser fumador activo se considera un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, independientemente de la magnitud de la exposición y el tiempo transcurrido desde que dejó de fumar. Los paquetes-año de historial de tabaquismo se definen como el número de paquetes de cigarrillos fumados cada día multiplicado por el número de años de ser fumador.

#### **Exposición ocupacional a carcinógenos**

Los carcinógenos que atacan los pulmones incluyen arsénico, cromo, asbesto, níquel, cadmio, berilio, sílice, vapores de diésel, humo de carbón y hollín. Entre aquellos que están expuestos a estos carcinógenos, los datos sugieren que los fumadores tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón que los no fumadores.

### **Exposición al radón residencial**

El radón (un producto de descomposición gaseoso del uranio-238 y el radio-226) se ha implicado en el desarrollo de cáncer de pulmón. El riesgo de cáncer de pulmón por exposición ocupacional entre los mineros de uranio está bien establecido. Aunque el riesgo asociado con el radón es incierto.

Entre las personas expuestas al radón, los fumadores tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón que los no fumadores. Se considera que el radón es un factor de riesgo si existe una exposición documentada sostenida y sustancialmente elevada al radón.

### **Historia del cáncer**

La evidencia muestra un mayor riesgo de nuevos cánceres de pulmón primarios entre los pacientes que sobreviven al cáncer de pulmón, linfomas, cánceres de cabeza y cuello o cánceres relacionados con el tabaquismo, como el cáncer de vejiga. Los pacientes que sobreviven al cáncer de pulmón de células pequeñas tienen un riesgo 3,5 veces mayor de desarrollar un nuevo cáncer primario, predominantemente de pulmón de células no pequeñas. (NSCLC). El riesgo de segundos cánceres de pulmón aumenta si los sobrevivientes continúan fumando. Los pacientes tratados previamente con irradiación torácica tienen un riesgo 13 veces mayor de desarrollar un nuevo cáncer de pulmón primario. En pacientes con cáncer de laringe o hipofaringe, el pulmón es el sitio más común de segundos cánceres primarios. La evidencia sugiere que los pacientes que son tratados con éxito (es decir, curados) para un cáncer de pulmón inicial relacionado con el tabaquismo y que dejan de fumar tendrán una disminución del riesgo de un cáncer posterior relacionado con el tabaquismo en comparación con los que siguen fumando.

### **Antecedentes familiares de cáncer de pulmón**

Varios estudios han sugerido un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre los familiares de primer grado de pacientes con cáncer de pulmón, incluso después de ajustar por edad, sexo, y hábitos de fumar. El riesgo es mayor en individuos con varios miembros de la familia afectados o que tuvieron un diagnóstico de cáncer a una edad temprana.

### **Historia de la enfermedad pulmonar**

Los antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocian con el riesgo de padecer cáncer de pulmón, que puede deberse en gran medida al tabaquismo. El EPOC se asocia con el 12 % de los casos de cáncer de pulmón entre los grandes fumadores. La evidencia sugiere que la asociación entre la EPOC y el cáncer de pulmón puede no ser causada por completo por el tabaquismo. Por ejemplo, 1) antecedentes familiares de bronquitis crónica y enfisema están asociados con un mayor riesgo de cáncer de pulmón; 2) el EPOC está asociada con el cáncer de pulmón entre los no fumadores; y 3) el EPOC parece ser una enfermedad independiente dentro de los factores de riesgo de cáncer de pulmón. Representa el 10 % de los casos de cáncer de pulmón entre los no fumadores. Cuando los análisis se limitan al adenocarcinoma (que es más común entre los no fumadores, en particular las mujeres), el EPOC todavía se asoció con un mayor riesgo de cáncer de pulmón. Los pacientes con enfermedad difusa como la fibrosis pulmonar parecen tener un mayor riesgo de cáncer de pulmón incluso después de tener en cuenta la edad, el sexo y los antecedentes de tabaquismo. Entre los pacientes con antecedentes de exposición al amianto, los que desarrollan fibrosis intersticial tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón que aquellos sin fibrosis.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo (18,4% de todas las muertes por cáncer) y es el que mayor número de muertes causa. Superando las muertes de los cánceres de mama, colorrectal y de cuello uterino, cánceres para los que existen programas de screening poblacional. Sólo el 15% de los pacientes con cáncer de pulmón siguen vivos 5 años después del diagnóstico, ya que aproximadamente el 70% de los pacientes tienen la enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico.

Dos grandes ensayos controlados aleatorios de detección de cáncer de pulmón basado en TC de dosis baja (LDCT) en poblaciones de alto riesgo, National Lung Screening Trial (NLST) de EE. UU. y en el NELSON (Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek) en Europa, han proporcionado evidencia de una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad en los pacientes. Los programas de detección basados en LDCT para personas con alto riesgo de cáncer de pulmón ya se han implementado en EE. UU. y en Europa.

### **Un poco de historia:**

Se realizaron dos ensayos controlados aleatorios importantes en el 1970 para determinar si la detección con radiografía de tórax para el cáncer de pulmón podría reducir la mortalidad. El Mayo Lung Project asignó aleatoriamente a los pacientes a una radiografía de tórax cada 4 meses y cribado citológico de esputo o clínica del paciente. Este estudio no mostró un beneficio de mortalidad. Estudios aleatorizados similares de Checoslovaquia y del estudio Memorial Sloan Kettering en las décadas de 1970 y 1980 no mostraron ningún beneficio en la mortalidad con la detección de cáncer de pulmón en la radiografía de tórax estándar. La introducción de la TC helicoidal y, posteriormente la TC helicoidal multicorte en la década de 1990 dio lugar a una serie de estudios de viabilidad en los que se utilizó la CT como herramienta de cribado para la detección del cáncer de pulmón. Aunque los estudios iniciales principalmente de un solo brazo no fueron diseñados para demostrar un beneficio en mortalidad por cáncer de pulmón, proporcionaron pruebas importantes en donde se demostró la viabilidad del cribado con TC de baja dosis y su superioridad en comparación con la radiografía estándar.

En la década de 1990 en Japón la investigación estuvo a cargo de Kaneko et al. Quienes compararon la radiografía semestral con TC en 1369 pacientes de alto riesgo entre 1993 y 1995. La mayoría de los pacientes eran hombres mayores de 50 años con antecedentes de tabaquismo de al menos 20 paquetes-año. Aunque 15 casos de cáncer de pulmón fueron descubiertos en el grupo de TC, la radiografía de tórax fue negativa en 11 de esos 15 casos. Este estudio inicial estableció que la TC de tórax es superior a la radiografía de tórax en la detección de cáncer de pulmón en pacientes de alto riesgo, sentando las bases para futuros estudios y así profundizar acerca de para Investigar más a fondo la eficacia y la rentabilidad del método y por lo tanto, de screening de esta patología.

Recién en el año 2011, el Instituto Nacional del Cáncer publicó en The New England Journal of Medicine los resultados de su National Lung Screening Trial (NLST). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en el que se estudiaron fumadores de alto riesgo en dos ramas: una, con TC de dosis baja (LDCT); y la segunda, con una radiografía de tórax convencional. Fue el primer ensayo prospectivo aleatorizado en demostrar reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón en un 20% en la población estudiada con LDCT. En el año 2000 comenzó el ensayo holandés-belga de cribado del cáncer de pulmón NELSON (Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek) el cual también demostró disminución de la mortalidad por cáncer de pulmón. La conclusión de este estudio fue la siguiente: las muertes por cancer de pulmón disminuyó significativamente en el grupo sometido a cribado respecto del grupo de control, tanto entre los hombres (disminución de 24%) como entre las mujeres (33%).

### **Selección de pacientes**

Los programas de Screening o cribado se llevan a cabo en un grupo específico de individuos dentro de la población general, siendo estos aquellos individuos con riesgo aumentado de padecer la enfermedad pesquizada y a los cuales es factible incluir en un programa de rastreo y seguimiento. Uno de los aspectos importantes a tener en cuenta en cualquier programa de screening es minimizar los riesgos a los que el paciente se somete por los métodos diagnósticos empleados en el rastreo mismo (en el caso del cáncer de pulmón, la radiación a la que se ve expuesto por la realización de una, o varias, tomografías).

Definir claramente una población objetivo para cribado del cáncer de pulmón es de vital importancia. A diferencia de los grupos poblacionales sobre los cuales se llevan a cabo programas de screening ampliamente validados como ser el cancer de mama o colon; la selección basada únicamente en la edad es insuficiente en el caso del cáncer de pulmón debido a que se reconocen otros factores de riesgo evidentes, siendo el el más relevante, la exposición al humo del tabaco. Sin embargo, la selección adecuada es más compleja debido a la existencia de otros factores de riesgo independientes de la edad, como lo son los antecedentes de enfermedades respiratorias (EPOC, enfisema, bronquitis, neumonía y tuberculosis), antecedentes de cáncer, antecedentes familiares de cáncer de pulmón (familiar de primer grado diagnosticado a la edad 60 años o menos), y exposición al amianto. Al respecto, varios modelos multivariables de predicción del riesgo se han publicado, pero sólo dos (el Liverpool Lung modificado [LLPv2] y el Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian [PLCO]) son los que se han utilizado hasta ahora para seleccionar pacientes para el cribado en un ensayo clínico.

El uso de modelos de riesgo validados es parte fundamental de todos los exámenes de detección actuales. En el caso del estudio NLST solo se tuvo en cuenta en la selección de pacientes, la edad (entre 55 y 74 años) y la carga tabaquica (fumadores activos de 30 o más paquetes-año de cigarrillos y ex fumadores de hace 15 años). Estos participantes fueron asignados al azar para someterse a tres rondas anuales de detección con LDCT de tórax o radiografía de tórax simple. Revisiones posteriores dejaron en evidencia la necesidad de incluir otros factores de riesgo al momento de conformar los grupos poblacionales target, para sacar conclusiones mas acertadas y con mayor impacto sobre la salud de los individuos participantes.

Actualmente, LLPv2 es el único modelo de riesgo que ha sido utilizado para seleccionar a los participantes en un ensayo controlado aleatorio (RCT) de detección de cáncer de pulmón en el Lung Cáncer Screening en el Reino Unido. En este estudio se tienen en cuenta edad, sexo, duración del hábito tabáquico, diagnóstico previo de neumonía, exposición al asbesto, diagnóstico previo de tumor maligno, historia familiar de cáncer de pulmón. Se utilizó como criterio de inclusión un riesgo  $\geq 5\%$  según LLPv2, junto con una edad de 50-75 años. Los participantes en este ensayo se sometieron a exámenes de detección basados en LDCT o no se sometieron a exámenes de detección. El porcentaje de participantes con cáncer de pulmón identificado en el brazo de LDCT al inicio del estudio fue mayor en el ensayo UKLS que en el NLST o NELSON.

### **Problemas de reclutamiento y adhesión a los programas de cribado**

En los Estados Unidos, sólo un pequeño porcentaje (<5%) de las personas con alto riesgo de padecer cáncer de pulmón se somete a cribado, aún cuando dichos programas están respaldados por la mayoría de las principales sociedades médicas. Los retos del reclutamiento de los programas nacionales de cribado, dependen de la naturaleza del sistema de atención sanitaria, de la opinión pública y de los médicos de cada país. No obstante, dos principios deberían ser comunes a todos los enfoques de captación y adhesión: el cribado sólo debe aplicarse a los individuos de alto riesgo, y la evidencia de los beneficios alcanzados y riesgos potenciales de someterse a las pruebas de screening deben ser clara y adecuadamente difundidos y comunicados a los involucrados.

Fundamentalmente, el éxito del reclutamiento de individuos de alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón dependerá de los esfuerzos combinados de los médicos de atención primaria y los especialistas.

Debe considerarse como una actividad multidisciplinaria y, por tanto, la toma de decisiones debe ser compartida, el asesoramiento para dejar de fumar para dejar de fumar y las posibles opciones de tratamiento deberían combinarse en todas las especialidades clínicas.

### **Selección de Individuos para la detección pulmonar**

Existen factores de riesgo bien conocidos para el desarrollo de cáncer de pulmón, especialmente el tabaquismo.

Se recomienda que las personas con alto riesgo de cáncer de pulmón deben detectarse mediante LDCT; las personas con riesgo moderado o bajo no deben someterse a pruebas de detección.

La detección con LDCT solo debe recomendarse para individuos seleccionados en alto riesgo si son candidatos potenciales para el tratamiento definitivo (curativo, terapia intencional). No se recomienda la radiografía de tórax.

### **Individuos con Factores de Alto Riesgo**

Hay 2 grupos de individuos que califican como alto riesgo:

- Grupo 1: Individuos de 55 a 74 años con un historial de 30 o más paquetes-año de fumar tabaco que actualmente fuman o, si es ex fumador o han dejado de fumar dentro de los 15 años (categoría 1). La detección inicial con LDCT es una recomendación de categoría 1 para el grupo 1, porque estas personas se seleccionan en función de los criterios de inclusión del NLST. Se recomienda la LDCT de detección anual hasta que las personas ya no sean candidatas para tratamiento definitivo.

- Grupo 2: Individuos de 50 años o más con un historial de 20 o más paquetes-año de fumar tabaco y con un factor de riesgo adicional (categoría 2A). Se amplía la detección más allá de los criterios del NLST a un grupo más grande de personas con riesgo de cáncer de pulmón. Los factores de riesgo que se incluyen antecedentes personales de cáncer o enfermedad pulmonar, antecedentes familiares de cáncer de pulmón, radón y exposición ocupacional a carcinógenos.

El rango de edad para LDCT se amplió para los individuos del grupo 2 (es decir,  $\geq 50$  años y  $>74$  años) por varias razones. Los paneles de expertos creen que las personas más jóvenes y mayores del grupo 2 también tienen un alto riesgo de cáncer de pulmón basado en datos del NLST y otros estudios. Tres ensayos aleatorizados de fase 3 evaluaron la detección en pacientes más jóvenes de 50 a 55 años de edad. Tanto el estudio NELSON y ensayos UKLS evaluaron realizar LDCT en personas de 50 a 75 años. Varios estudios han evaluado la LDCT utilizando un rango de edad extendido de 50 a 85 años. Aún es incierto y no se ha establecido hasta que edad debe realizarse el cribado.

La Asociación Estadounidense de Cirugía Torácica recomienda la LDCT para personas de 55 a 79 años con factores de alto riesgo. Se recomienda la LDCT de detección anual para personas mayores de 74 años con factores de alto riesgo que son candidatas para tratamiento definitivo con intención curativa (p. ej., cirugía, quimio radiación). Se puede considerar la detección para personas mayores de 74 años si tienen buen estado funcional, que no presenten comorbilidades graves que impidan el tratamiento curativo, y que estén dispuestos a someterse a un tratamiento.

Para personas de alto riesgo con LDCT negativas o, aquellas cuyos nódulos no cumplen con el tamaño límite para realización de LDCT más frecuente u otra intervención; se sugiere una prueba de detección anual LDCT hasta que las personas ya no sean candidatas para el tratamiento definitivo. La duración adecuada de la detección es incierta. Los datos del NLST respaldan el cribado anual LDCT durante al menos 2 años, pero no define un límite de tiempo.

### **Individuos con Factores de Riesgo Moderado y Factores de bajo riesgo**

Personas con factores de riesgo moderado son aquellas de 50 años o más y con 20 o más paquete-año, antecedentes de fumar tabaco o exposición al humo de segunda mano. No se recomienda LDCT para personas con riesgo moderado de cáncer de pulmón según estudios y datos de observación. Define individuos con factores de bajo riesgo como los más jóvenes de 50 años y/o con antecedentes de tabaquismo menor a 20 paquetes-año.

### **Precisión de los protocolos LDCT y modalidades de imagen**

LDCT se recomienda para detectar nódulos no calcificados que pueden ser sospechosos de cáncer de pulmón según su tipo y tamaño (p. ej., sólidos, parcialmente sólidos, y nódulos no sólidos). La mayoría de los nódulos no calcificados son sólidos. Los nódulos sólidos y subsólidos son los 2 principales tipos de nódulos pulmonares. Los nódulos subsólidos incluyen:

- 1) nódulos no sólidos, también conocidos como opacidades en vidrio esmerilado o nódulos en vidrio esmerilado;
- 2) nódulos parcialmente sólidos (también conocidos como nódulos mixtos), que contienen componentes sólidos y de vidrio esmerilado.

Los nódulos no sólidos son principalmente adenocarcinoma in situ (AIS) o adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA), anteriormente conocido como carcinoma bronquioloalveolar (BAC); los pacientes tienen 5 años libres de enfermedad con tasas de supervivencia del 100% si estos nódulos no sólidos son completamente resecaos.

Es más probable que los nódulos sólidos y parcialmente sólidos sean invasivos y cánceres de crecimiento más rápido. Hay datos que sugieren que la supervivencia a largo plazo es excelente si se resecan los nódulos parcialmente sólidos. Hay que tener en cuenta el cambio o la estabilidad de los nódulos en comparación con un estudio de imagen previo.



### **Estudios con LDCT multidetector**

La detección del cáncer de pulmón en personas con factores de alto riesgo ha utilizado diferentes algoritmos de protocolo para diagnóstico inicial y seguimiento de nódulos pulmonares. Estos protocolos se basan en:

- 1) tamaño del nódulo y/o consistencia/densidad del nódulo y probabilidad de malignidad;
- 2) estadio del tumor y supervivencia.
- 3) tasa de crecimiento promedio del cáncer de pulmón (es decir, tiempo de duplicación).

La mayoría de estos protocolos recomiendan la TC dinámica con contraste y / o PET/CT para nódulos que son al menos de 7 a 10 mm, ya que dichos métodos han demostrado aumento la especificidad (sospecha de malignidad).

Si hay un mayor grado de sospecha de nódulos nuevos o en crecimiento, entonces se discute el punto de corte. Si hay una alta sospecha de cáncer de pulmón, las recomendaciones incluyen biopsia o escisión quirúrgica. Para nódulos limítrofes, a menudo se recomienda una evaluación con escaneos LDCT de intervalo para determinar si el nódulo está cambiando a una forma sospechosa al aumentar de tamaño y/o al tener un componente sólido nuevo o en crecimiento.

El ACR (**American College of Radiology**) desarrolló Lung-RADS para estandarizar los exámenes pulmonares LDCT. Este sistema de evaluación ha demostrado que mejora la detección del cáncer de pulmón y disminuye los falsos positivos.

Para nódulos sólidos o parcialmente sólidos, la definición del NCCN (**National Comprehensive Cancer Network**) de un hallazgo inicial positivo, es un nódulo que mide 6 mm de diámetro medio. Para nódulos no sólidos, la definición del NCCN de una prueba de detección inicial es positiva si tiene 20 mm de diámetro. Nódulos de este tamaño requieren una exploración LDCT de seguimiento a corto plazo en 6 meses para evaluar malignidad.

Si se detecta un nódulo nuevo o en crecimiento en las exploraciones adicionales de seguimiento o en las exploraciones LDCT de detección anual posterior, la definición de hallazgo positivo es diferente, ya que se asume que estos nódulos están asociados con mayor riesgo. Si se detecta un nuevo nódulo sólido en el seguimiento o en las pruebas de LDCT de detección anuales posteriores, el umbral de corte se reduce a 4 mm. Para nuevos nódulos parcialmente sólidos con un componente sólido de 4 mm, una tomografía computarizada de tórax inmediata con o sin contraste y/o PET/CT se recomienda para evaluar la malignidad. Nuevamente, si un nódulo no sólido nuevo o en crecimiento se detecta en escaneos intermedios de seguimiento o subsiguientes escaneos LDCT anuales, las recomendaciones de seguimiento son diferentes.

Los nódulos deben medirse en ventanas pulmonares e informarse como el diámetro promedio redondeado al número entero más cercano (solo es necesaria la medición en un diámetro para los nódulos redondos). Las lesiones no sólidas deben evaluarse utilizando cortes finos (<1,5 mm) para aumentar la sensibilidad del componente sólido y para detectar cambios sutiles a lo largo del tiempo.

En Lung-Rads, el crecimiento se define como un aumento de tamaño superior a 1,5 mm. El diámetro medio es la media del diámetro más largo del nódulo y su diámetro perpendicular. Si se sospechan nódulos endobronquiales, entonces se recomienda la LDCT después de 1 mes. El técnico debe pedir al paciente que tosa vigorosamente, luego la LDCT debe hacerse de inmediato. Si los hallazgos sugieren infección o inflamación, se sugiere una LDCT de seguimiento en 1 a 3 meses.

### **Múltiples nódulos no sólidos o en vidrio esmerilado**

Los nódulos subsólidos pueden contener partes sólidas o componente sólido, que aumentan la posibilidad de malignidad. Cuando se producen múltiples nódulos subsólidos, se debe evaluar la lesión dominante. Se necesita una evaluación cuidadosa para determinar si los pacientes tienen:

- 1) un nódulo maligno y varios nódulos benignos,
- 2) varios cánceres de pulmón sincrónicos,
- 3) nódulo maligno dominante con metástasis.

Los nódulos múltiples también pueden deberse a inflamación o infección, especialmente si se están expandiendo rápidamente en tamaño. Lo siguiente aumenta el grado de sospecha de malignidad de los nódulos no sólidos o parcialmente sólidos: 1) nódulos parcialmente sólidos con componentes sólidos mayor de 5 mm; 2) nódulos no sólidos puros más grandes de 10 mm; 3) nódulos subsólidos atípicos con contornos espiculados, aspecto burbujeante o reticulado; 4) nódulos no sólidos puros o nódulos parcialmente sólidos con componentes sólidos menores de 5 mm que muestran cambios de tamaño o atenuación a intervalos; o 5) lesiones sólidas con características sospechosas de carcinoma invasor.

Todos los nódulos no sólidos deben ser evaluados en cortes delgados (<1.5 mm) para excluir cualquier componente sólido. Si el nódulo contiene cualquier componente sólido debe ser manejado usando las recomendaciones para nódulos parcialmente sólidos.

### **Hallazgos en el screening**

Screening inicial:

#### **Nódulo sólido:**

- <5 mm: seguimiento anual con LCTD hasta que el paciente no sea candidato a un tratamiento definitivo
- 6-7mm realizar LCTD en 6 meses
- 8-14mm realizar LCTD en 3 meses o considerar realizar PET-TC

- $\geq 15$  mm Realizar TC con cte. O PET TC y evaluar grado de sospecha de malignidad. Bajo grado de sospecha: LCDT en 3 meses. Alto grado de sospecha: biopsia o escisión quirúrgica. Ante una biopsia negativa: seguimiento anual hasta que el paciente no sea candidato a un tratamiento definitivo. Biopsia positiva seguimiento oncológico.
- Nódulo sólido endobronquial realizar LCDT al mes. Si persiste lesión, Broncoscopia.

#### **Nódulo parcialmente sólido:**

- $< 5$  mm: seguimiento anual con LCDT hasta que el paciente no sea candidato a un tratamiento definitivo
- $>$  igual a 6 mm con componente sólido  $<$  o igual a 5 mm: LCDT en 6 meses
- Mayor o igual a 6 mm con componente sólido de 6-7 mm: LCDT en 3 meses o considerar realizar PET-TC.
- Componente sólido mayor o igual a 8 mm: Realizar TC con cte. O PET TC y evaluar grado de sospecha de malignidad. Bajo grado de sospecha: LCDT en 3 meses. Alto grado de sospecha: biopsia o escisión quirúrgica. Ante una biopsia negativa: seguimiento anual hasta que el paciente no sea candidato a un tratamiento definitivo. Biopsia positiva seguimiento oncológico

#### **Nódulo en vidrio esmerilado:**

- Menor o igual de 19 mm: seguimiento anual con LCDT hasta que el paciente no sea candidato a un tratamiento definitivo.
- Mayor o igual a 20 mm: LCDT en 6 meses.

#### **Múltiples nódulos:**

- Nódulos en vidrio esmerilado: se mide el diámetro del nódulo dominante y se evalúa en función a lo anteriormente descrito de nódulos en vidrio esmerilado.
- Nódulo dominante con componente sólido: se mide el diámetro del nódulo y se maneja como lo anterior descrito para nódulos con componente parcialmente sólidos.

#### **Hallazgos en Seguimiento**

##### Nódulo sólido:

#### **Nódulo nuevo:**

- Menos de 4 mm control anual
- De 4 mm hasta  $< 6$  mm control en 6 meses con LCDT
- De 6 a  $< 8$  mm control en 3 meses con LCDT
- $>$  o igual a 8 mm realizar PET-TC o TC con cte. ; baja sospecha de cáncer realizar LCDT en 3 meses, Alta sospecha realizar biopsia o eventual escisión quirúrgica.

#### **Crecimiento mayor a 1,5 mm:**

- Nódulo menor a 8 mm control en 3 meses con LCDT
- Mayor o igual a 8 mm realizar PET-TC o TC con cte. Baja sospecha de cáncer realizar LCDT en 3 meses, Alta sospecha realizar biopsia o eventual escisión quirúrgica

##### Nódulo parcialmente sólido:

- Sin cambios en el control anual continua con seguimiento con LCDT anual
- Si hay crecimiento de más de 1.5 mm en el componente sólido o hay nuevo nódulo:

Si mide más de 6 mm con componente sólido de  $<$  de 4 mm control en 3 meses con LCDT

Si tiene mayor o igual de 4 mm de componente sólido realizar PET-Tc o TC con cte. Baja sospecha de cáncer realizar LCDT en 3 meses, Alta sospecha realizar biopsia o eventual escisión quirúrgica. Ante resultado negativo control anual con LCDT y si es positivo seguimiento oncológico.

En seguimiento anual:

- Si mide menos de 6 mm control anual
- Si mide menos de 6 mm con menor o igual de 6 mm de componente sólido control anual
- Si mide mayor o igual a 6 mm, pero con componente sólido mayor a 6 mm, pero menor o igual a 8 mm. realizar PET-Tc o TC con cte. Baja sospecha de cáncer realizar LCDT en 3 meses, Alta sospecha realizar biopsia o eventual escisión quirúrgica. Ante resultado negativo control anual con LCDT y si es positivo seguimiento oncológico.
- Nódulo nuevo de menos de 6 mm control en 6 meses con LCDT.



#### Nódulo en vidrio esmerilado:

##### **Nuevo:**

- menor a 20 mm LCTD anual
- Mayor o igual a 20mm LCTD a los 6 meses si se mantiene estable control anual

##### **Estable:**

- Menor a 20 mm o mayor e igual a 20 mm control anual con LCTD
- Crecimiento de más de 1,5mm:
- Menor a 20mm realizar LCTD en 6 meses
  - Mayor e igual a 20 mm realizar LCTD en 6 meses o considerar biopsia o escisión quirúrgica

##### **Nódulos Múltiples:**

- Nódulos en vidrio esmerilado: se mide el diámetro del nódulo dominante y se evalúa en función a lo anteriormente descrito de nódulos en vidrio esmerilado.
- Nódulo dominante con componente sólido: se mide el diámetro del nódulo y se maneja como lo anterior descrito para nódulos con componente parcialmente sólidos.

Tener en cuenta que todas las tomografías computarizadas de tórax de detección y de seguimiento deben realizarse a dosis bajas (100–120 kVp y 40–60 mAs o menos), a menos que se evalúen anomalías mediastínicas o ganglios linfáticos, donde la TC de dosis estándar con contraste intravenoso podría ser apropiada.

Los nódulos deben medirse en ventanas pulmonares e informarse como el diámetro promedio redondeado al número entero más cercano; para nódulos redondos solo es necesaria una única medida de diámetro. El diámetro medio es la media del diámetro más largo del nódulo y su diámetro perpendicular.

El PET-TC tiene una sensibilidad baja para nódulos con menos de 8 mm de componente sólido y para nódulos pequeños cerca del diafragma. PET/CT es solo una importante consideración que se suma a múltiples criterios para determinar si un nódulo tiene un alto riesgo de ser cáncer de pulmón. En áreas endémicas para enfermedades fúngicas, la tasa de falsos positivos para PET/CT es más alta. Los criterios para sospecha de malignidad: hipermetabolismo mayor que el depósito de sangre del mediastino adyacente, independientemente del SUV absoluto.

La evaluación para la sospecha de cáncer de pulmón requiere un estudio multidisciplinario enfoque con experiencia en el manejo de nódulos pulmonares (radiología torácica, neumólogos y cirugía torácica).

Las muestras de tejido deben ser adecuadas tanto para análisis histológico como pruebas moleculares. Si la biopsia no es diagnóstica y persiste una fuerte sospecha de cáncer, se sugiere repetir la biopsia o escisión quirúrgica o seguimiento en un intervalo corto (3 meses). La evaluación diagnóstica de un nódulo pulmonar para cáncer de pulmón de células no pequeñas es fundamental que todas las lesiones no sólidas se revisen en cortes finos (<1,5 mm) para excluir cualquier componente sólido.

#### **Frecuencia de cribado**

En el cribado del cáncer de pulmón basado en la LDCT, la duración del intervalo entre dos rondas regulares de cribado (denominado intervalo de cribado) es un factor determinante de la relación beneficio-daño. Al prolongar este intervalo, los efectos acumulados de radiación y los costos de realización de pruebas diagnósticas, obviamente disminuyen; pero la probabilidad de que se diagnostique un cáncer fuera del programa de cribado (los llamados "cánceres de intervalo") y/o la de detectar un cáncer de pulmón en fase tardía aumenta. En Estados Unidos, el cribado del cáncer de pulmón se realiza actualmente mediante LDCT anuales en pacientes de alto riesgo según las recomendaciones de la USPSTF. Todos los países recomiendan un intervalo de cribado anual

#### **Costo-Efectividad**

Cualquier estrategia sanitaria innovadora ya sea con intención curativa o preventiva, requiere la evaluación de su valor añadido por parte de los agentes sanitarios. Se debe considerar los costos y los beneficios para la salud mediante análisis de costo-eficacia para poder llegar a implementar en el país el desarrollo del Screening.

#### **Conclusión**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado el cáncer de pulmón como la principal causa de muerte en todo el mundo. Se estimó que en la actualidad hay 8,2 millones de muertes al año. Para 2030, se estima que el número de casos de muerte por cáncer de pulmón aumentarán a 10 millones por año.

Dos grandes ensayos controlados aleatorios de detección de cáncer de pulmón basada en la TC de dosis baja (LDCT) en poblaciones de alto riesgo, el Ensayo Nacional de Detección de Pulmón de EE. UU. (NLST) y en el NELSON (Netherlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek) en Europa, han proporcionado evidencia de una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad en los pacientes. Los programas de detección basados en LDCT para personas con alto riesgo de cáncer de pulmón ya se han implementado en los EE. UU y en Europa.

La decisión de realizar una LDCT para screening de cáncer de pulmón debe ser compartida entre médico, el paciente y avalada por la institución. El screening con TCBD debe estar dirigido a los individuos con mayor riesgo de padecer la enfermedad y por lo tanto son los que resultarán más beneficiados con dicha estrategia en términos de sobrevida.

No es menor considerar que los resultados del NLST se registran en centros de excelencia norteamericanos con una tasa de complicaciones que es la mitad de la que tienen en otros centros del mismo país. ¿Pueden “extrapolarse” a nuestro entorno?

Si la detección con LDCT se convierte en rutina, deberá evaluarse el riesgo de los daños e identificar los métodos para limitarlos. También es importante seguir evaluando las consecuencias psicosociales en los pacientes que se someten a la detección. Las respuestas psicológicas al screening y a los resultados anormales o normales pueden ser diferentes entre los pacientes que participan en los estudios de investigación y la población general.

Las acciones de salud pública para reducir el tabaquismo siguen siendo el método más importante para reducir la morbilidad y la mortalidad por cáncer de pulmón y de otras causas de muerte en fumadores.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Matthijs Oudkerk. et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.*2017; 18: e754–66.
2. Matthijs Oudkerk<sup>1,2</sup> , ShiYuan Liu<sup>3</sup>, Marjolein A. Heuvelmans<sup>4,5</sup>, Joan E. Walter and John K. Field. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction — evidence, pitfalls and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Mar;18(3):135-151.
3. H.J. de Koning, C.M. van der Aalst, P.A. de Jong, E.T. Scholten, K. Nackaerts, M.A. Heuvelmans. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *The new England journal of medicine.* 2020 February; 382(6).
4. Florian J. Fintelmann, MD, FRCPC, Adam Bernheim, MD, Theresa C. McLoud, MD. Brief History of Lung Cancer Screening Including the National Lung Screening Trial. *Semin Roentgenol.* 2017 Jul;52(3):125-128.
5. Michael W. Marcus, Olaide Y. Raji, John K. Field. Lung cancer screening: identifying the high risk cohort. *J Thorac Dis.* 2015 Apr;7(2):S156-62.
6. Steven D Criss , Pianpian Cao , Mehrad Bastani , Kevin Ten Haaf Yufan Chen, Deirdre F Sheehan , Erik F Blom , Iakovos Toumazis , Jihyouon Jeon , Harry J de Koning , Sylvia K Plevritis , Rafael Meza , Chung Yin Kong. Cost-Effectiveness Analysis of Lung Cancer Screening in the United States: A Comparative Modeling Study. *Ann Intern Med.*2019 Dec 3;171(11):796-804.
7. Marina Ulla, Raúl Guillermo Espinosa y Karin Kopitowski. Screening de cáncer de pulmón: aportes de una reunión a la discusión interdisciplinaria. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires.*2014 Junio.34(2).
8. Nahid Akhtar, Jeena Gupta Bansal. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer.* Sep-Oct 2017;41(5):328-339.
9. Lydia Chelala et al. Lung-RADS Version 1.1: Challenges And A Look Ahead, From The AJR Special Series On Radiology Reporting And Data Systems. *AJR Am J Roentgenol.*2021 Jun;216(6):1411-1422.
10. Rakhmet Bersimbaev , Alessandra Pulliero , Olga Bulgakova , Kussainova Asia , Akmara Aripova , Alberto Izzotti . Radon Biomonitoring and microRNA in Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 20;21(6):215.
11. Spencer C Dyer, Brian J Bartholmai, Chi Wan Koo. Implications of the updated Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS version 1.1) for lung cancer screening. *J Thorac Dis.*2020 Nov;12(11):6966-6977.
12. Lung Cancer Screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2022.