

***Detección precoz del cáncer de pulmón mediante TAC de baja dosis:
Protocolo de actuación.***

Luis Seijo Maceiras.
Servicio de Neumología
IIS-Fundación Jimenez Díaz-CIBERES.
luis.seijo@fjd.es
Octubre 2015

Introducción

El programa de cribado mediante TAC de baja dosis tiene como objetivo primordial lograr un avance sustancial en el diagnóstico del cáncer de pulmón que permita una detección precoz del mismo y por consiguiente un abordaje terapéutico en estadios más tempranos de la enfermedad. Se pretende mejorar la mortalidad del cáncer de pulmón que actualmente supera el 85% en nuestro medio con un 40% de pacientes metastásicos en el momento del diagnóstico inicial. En la actualidad, solo un 15% de los carcinomas no microcíticos de pulmón son subsidiarios de tratamiento quirúrgico con intención curativa, mientras que el cribado mediante TAC de baja dosis consigue tasas de estadios I que oscilan entre el 65 y el 85%. La supervivencia a largo plazo en estos pacientes operados se aproxima al 90% a los 10 años.

El desarrollo de un protocolo de cribado ha sido objeto de estudio a lo largo de la última década, destacando entre los diversos proyectos realizados los protocolos del instituto del cáncer norteamericano conocido como NLST (National Lung Screening Trial), el ensayo clínico europeo conocido como NELSON, y el estudio multinacional del consorcio internacional I-ELCAP (Early Lung Cancer Action Project). La publicación reciente de los resultados del NLST americano confirman la utilidad del cribado con una reducción de la mortalidad del 20% en individuos sujetos a cribado anual durante tres años mediante TAC de baja dosis.

Indicaciones

El cribado se realizará siempre en individuos asintomáticos, admitiéndose sujetos estables desde un punto de vista respiratorio que no refieran síntomas compatibles con la presencia de un cáncer de pulmón. Los pacientes que refieran empeoramiento de la tos, afonía de nueva aparición, hemoptisis, y/o pérdida de peso sin causa aparente serán excluidos. Se propone incluir de inicio a pacientes mayores de 55 años con una exposición tabáquica acumulada de 30 paquetes-año y realizar una primera evaluación con TAC de baja dosis y espirometría. Los pacientes con una espirometría normal, ausencia de enfisema y/o nódulos en la TAC serán objeto de seguimiento a los 18-24 meses, mientras que se realizará seguimiento anual acorde con el protocolo establecido a los demás. Excepcionalmente se consideran aptos para cribado pacientes con antecedentes familiares de cáncer de pulmón o con enfisema detectado por TAC que no cumplan criterios de edad o tabaquismo. Cada individuo deberá firmar un consentimiento informado que incluirá los detalles de su participación. El sujeto podrá estar disponible, si así lo hace constar, para participar en diversos proyectos de investigación asociados, algunos de los cuales pueden tener como objetivo analizar una muestra de sangre, la realización de pruebas funcionales respiratorias, o rellenar cuestionarios epidemiológicos (Todo protocolo de investigación será sometido para su aprobación al comité ético de la FJD). Además deberá acceder a someterse como mínimo a una TAC anual, hasta completar al menos tres años de seguimiento, aunque se pretende que el seguimiento sea indefinido hasta cumplir los 80 años de edad. Se entregará una hoja de información específica a cada paciente y un número de contacto para aclarar cualquier duda que pueda

surgir con respecto a su participación en el programa de cribado y/o los hallazgos del mismo.

Protocolo de cribado

En este protocolo el "cribado" se refiere a todo el proceso de detección precoz del cáncer de pulmón que comienza con la TAC basal. Un resultado positivo puede ser objeto de seguimiento con pruebas diagnósticas adicionales, incluyendo en algunos casos la biopsia y/o resección de uno o varios nódulos pulmonares y el estudio anatomopatológico de la muestra por un especialista. Se entiende que pueden existir excepciones ocasionales al protocolo. Cada especialista es responsable de tomar las decisiones que correspondan a cada paciente en el abordaje de los hallazgos de la TAC basal o anual. Las desviaciones del protocolo deben ser documentadas por el especialista responsable del paciente.

Imágenes

En este protocolo, la adquisición de imágenes es idéntica en la TAC basal y la(s) TAC de seguimiento. Se utilizará en todo caso un "escáner" multi-detector (>4) con cortes de 1,25 mm o menos y con una dosis de 120 kVp o inferior y 40 mAs o menos. La dosis en todo caso, será la mas baja que permita garantizar la calidad de las imágenes ($\leq 1,5$ mSv). Puede ser de utilidad realizar una reconstrucción convencional además de una de alta resolución según el criterio del radiólogo. Las imágenes se obtendrán con una sola inspiración desde los vértices pulmonares hasta las bases. No se contempla el uso de contraste endovenoso a no ser que los hallazgos en la TAC de cribado lo justifiquen.

Lectura de las imágenes

El encargado de informar la TAC será un(a) radiólogo especialista del centro experto en tórax. El especialista será informado de la naturaleza de la petición, específica para el cribado de cáncer de pulmón (En la FJD la prestación es de TAC de tórax de screening), y si se trata de una exploración basal o de seguimiento. Las imágenes serán leídas de una en una en un monitor de alta resolución. Se utilizará el siguiente formato: ventana pulmonar con ancho de 1500 y nivel de -650, y ventana mediastínica con ancho de 350 y nivel de ventana de 25.

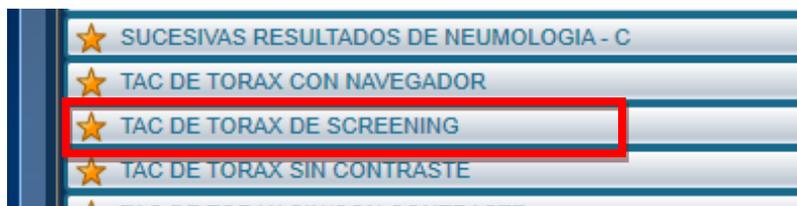


Figura 1. Prestación en Casiopea de TAC de cribado en la FJD

Se plantea la opción de una segunda o doble lectura en algunos casos para asegurar la calidad del programa y por su intención docente. Cada segunda

lectura debe ser independiente y ciega con respecto a los hallazgos de la primera lectura. Si existen discrepancias entre las dos lecturas, será el radiólogo responsable del centro quien resuelva a favor de una u otra, documentando sus hallazgos en una base de datos centralizada específica del programa de cribado. El informe definitivo constará en la base de datos y en la historia clínica del paciente. El responsable de cualquier intervención, ya sea una biopsia o una prueba radiológica adicional, será siempre el neumólogo de referencia.

MOTIVO DE SOLICITUD
TAC de baja dosis.

Exploración realizada: Tc de tórax de Screening

Tipo de estudio: Screening

Tipo de estudio: Baja dosis

TC previo: septiembre 2014.

Informe:
Nódulos pulmonares : no

Otros hallazgos:

Parénquima:
Aparición de consolidación con pseudocavitación en LSD asociada a engrosamiento peribronquial, secreciones endobronquiales y pérdida de volumen.
Extenso enfisema panlobulillar en LLSS y centrolobulillar y paraseptal en LLII.
Tractos cicatriciales en LSD.

Mediastino:
Corazón y aorta sin hallazgos.
No se identifican adenopatías.

Pleura: no derrame.

Abdomen superior: sin hallazgos.

Estructuras óseas: sin alteraciones.

Conclusión:
Aparición de consolidación en LSD, sugestiva de proceso inflamatorio-infeccioso como primera posibilidad, no obstante se recomienda correlacionar con clínica y realizar control evolutivo a corto plazo.

Figura 2. Informe tipo de TAC de cribado en la FJD

La intención inicial de la exploración basal será la identificación de nódulos pulmonares no calcificados. Se define un nódulo pulmonar como una opacidad sólida, parcialmente sólida, o no sólida (también conocidas como imágenes en vidrio deslustrado). Se identifica su localización que podrá corresponder al parénquima pulmonar o a una lesión endobronquial.

Se contabilizarán y registran todos los nódulos identificados, incluyendo su localización, tamaño, consistencia, presencia de calcificaciones y/o de espiculaciones, márgenes, y distancia a la pleura. Se calculará el diámetro de cada nódulo en base a su longitud y anchura medidas en una sola imagen. Se plantea realizar un análisis volumétrico del nódulo mediante la aplicación del software apropiado. La lectura incluirá otros hallazgos en el mediastino, corazón, grandes vasos, tejidos blandos y estructuras óseas que sean de relevancia clínica. Serán de especial interés la presencia de calcificaciones coronarias, enfisema, alteraciones intersticiales, y adenopatías mediastínicas. Las calcificaciones coronarias deberán ser cuantificadas siguiendo un sencillo esquema como ausentes, mínimas (1/3 del diámetro de la arteria afecta), moderadas (1/3-2/3 del diámetro de la arteria afecta), o severas (>2/3 del diámetro de la arteria afecta) y puntuadas de 0 a 3, respectivamente. El enfisema también deberá ser cuantificado como inexistente, leve (áreas de baja atenuación de escasa entidad), moderado (que afecta a menos de la mitad del parénquima pulmonar), o severo (que afecta a más de la mitad del parénquima

pulmonar). La puntuación nuevamente se registrará de 0 a 3. El grado de enfisema también podrá ser cuantificado utilizando una aplicación de software específico.

Frecuencia del cribado

Si la TAC basal resulta anodina, se realizará una TAC de seguimiento anual durante al menos 3 años o hasta que el sujeto cumpla los 75 años de edad. Se realizarán TACs de seguimiento en intervalos más cortos siempre que sea necesario en función de los hallazgos radiológicos de la TAC basal o de seguimiento. En caso de detectarse un carcinoma en estadio I-III A, se realizará seguimiento de igual manera tras completarse el tratamiento pertinente.

TAC basal (Ver anexo con algoritmo)

La TAC basal se considerará positiva siempre y cuando se identifique la presencia de al menos un nódulo sólido o parcialmente sólido no calcificado de 6 mm de diámetro máximo o mayor. En ausencia de nódulos se realizará una TAC de seguimiento al año y se considerará el estudio negativo. Aquellos TAC que identifiquen nódulos no calcificados de menos de 6 mm se considerarán semi-positivos, repitiéndose la exploración radiológica a los doce meses aproximadamente de la TAC basal. El abordaje diagnóstico de los nódulos mayores de 6 mm variará según el tamaño del nódulo más grande.

Existen tres opciones para nódulos de entre 6 y 15 mm de diámetro. En estos casos el protocolo contempla como opción preferente la realización de una TAC de seguimiento a los 3 meses y en caso de crecimiento compatible con malignidad la realización de un estudio dirigido. La ausencia de crecimiento o resolución parcial se considerará como un signo de benignidad, motivo por el que se realizará seguimiento de rutina a los 9 meses o 1 año de la TAC basal. También se podrá plantear tratamiento antibiótico y seguimiento a los 3 meses o si el nódulo mide más de 10 mm PET TAC (siempre que se trate de un nódulo sólido o en caso contrario que el componente sólido de un nódulo parcialmente sólido mida > 10 mm). Si este estudio es positivo ($SUV_{max} > 2,5$) se procederá a la biopsia del nódulo hipercaptante.

Para nódulos sólidos o parcialmente sólidos de 15 mm o más existen dos opciones adicionales. Si la sospecha de cáncer es alta, se recomienda biopsia y/o resección quirúrgica. Un tratamiento antibiótico adecuado seguido de TAC al mes es otra opción para nódulos de gran tamaño. En estos casos, estará indicada la biopsia de aquellos en los que no se objetiva una clara respuesta a dicho tratamiento.

Los nódulos pulmonares endobronquiales de ≥ 6 mm serán objeto de seguimiento al mes.

TAC de seguimiento (Ver algoritmo de TAC anual)

El propósito de las TAC de seguimiento, al igual que la basal, será la identificación de nódulos pulmonares no calcificados, pero en este caso

independiente del tamaño, así como el seguimiento de los nódulos pequeños identificados en la TAC basal. Se tendrá especialmente en cuenta a aquellos nódulos que muestren crecimiento con respecto a la exploración previa o cuya densidad experimente un cambio, tornándose más sólida. La lectura de la TAC de seguimiento se hará comparando imagen por imagen con la TAC basal.

Se considera un resultado positivo si se identifica la presencia de al menos un nódulo no calcificado de 3-6 mm o mayor en la TAC de seguimiento, o si se descubre un nódulo endobronquial de 6 mm o mayor, ya sea por crecimiento del mismo o por su detección retrospectiva. En caso de objetivarse la presencia de nódulos inferiores a los 3 mm se considerará que el escáner es semi-positivo y se recomendará una nueva exploración a los 12 meses. En caso de que el estudio sea negativo, se realizará asimismo seguimiento de rutina al año.

Para nódulos nuevos de 3-6 mm de diámetro máximo se recomienda la realización de una exploración de seguimiento adicional a los 6 meses y en caso de crecimiento biopsia siempre y cuando el ritmo de crecimiento sea típico de malignidad. Si el crecimiento es inferior al esperado para una tumoración maligna o se objetiva resolución del nódulo, el paciente será dado de alta.

En caso de que exista al menos un nódulo pulmonar mayor de 6 mm independientemente de su consistencia (sólido o parcialmente sólido), se recomendará repetir la TAC de baja dosis al mes con o sin tratamiento antibiótico previo. Si el nódulo crece, se recomendará la biopsia. En caso de desaparición o resolución parcial del nódulo, se procederá al alta médica y seguimiento anual. En caso de que no se objetiven cambios en el tamaño o consistencia del nódulo, existen varias opciones. Se podrá realizar una TAC a los tres meses y en caso de crecimiento biopsiar, o sobre todo para nódulos mayores de 10 mm o aquellos que se describen como parcialmente sólidos, realizar una PET-TAC. Si el resultado es positivo ($SUV_{max} > 2,5$) se recomendará la inmediata biopsia del nódulo. En caso de que el resultado de la prueba sea negativo o intermedio, deberá realizarse nuevo control a los 3 meses.

Si se identifica la presencia de un nódulo endobronquial de ≥ 6 mm se recomendará la realización de una nueva exploración radiológica al mes. La persistencia del nódulo será una indicación para la realización de una broncoscopia.

Valoración del crecimiento

El crecimiento de un nódulo se define como el aumento de la totalidad del nódulo o del componente sólido del mismo, o como la aparición de un componente sólido en un nódulo previamente identificado como no sólido. La valoración de crecimiento debe tener en cuenta el margen de error típico de una estimación visual del diámetro máximo de los nódulos, especialmente aquellos de pequeño tamaño que midan menos de 6 mm. El intervalo entre

TACs debe ser suficientemente importante como para permitir detectar dicho crecimiento.

La valoración del crecimiento se realizará atendiendo a los siguientes criterios: a) para nódulos inferiores a los 5 mm de tamaño el crecimiento observado deberá ser de al menos un 50% para considerarse significativo; b) para nódulos de 5 a 9 mm deberá ser de al menos un 30%, y c) para nódulos de más de 10 mm bastará con un 20%. Conviene recordar que un crecimiento excesivamente rápido es compatible con una infección y no con una neoplasia. La valoración informatizada del crecimiento dependerá del software utilizado y su validación. En todo caso, siempre deberá ser validado por el radiólogo.

Comunicación de los resultados del cribado

Se comunicarán los resultados del cribado mediante TAC de baja dosis al médico que deriva al paciente, al especialista de Neumología de la FJD, y al paciente, siempre en persona y por escrito en el pertinente informe médico.

Biopsia

La biopsia, cuando esté indicada, se realizará o bien por punción guiada por TAC para nódulos situados a menos de 2 cm de la pleura, por broncoscopia guiada por navegación electromagnética para aquellos nódulos mayores de 15 mm situados lejos de la periferia del pulmón, o por videotoracoscofia. El método de biopsia será individualizado y personalizado en función de los hallazgos por TAC, el centro, la situación basal del paciente, las comorbilidades, y el tamaño y accesibilidad del nódulo. La cirugía se reservará para aquellos casos en los que la sospecha de malignidad sea muy elevada, ya que esta prueba conlleva el mayor riesgo. En general, se considera deseable la realización de una PET-TAC previa a la cirugía.

Clasificación y caracterización de cánceres diagnosticados

La prevalencia de cáncer dependerá de los tumores identificados a consecuencia del estudio de los hallazgos derivados de la TAC basal, independientemente de si el estudio fue considerado positivo o semi-positivo. Los cánceres que se diagnostiquen en el intervalo entre exploraciones radiológicas tras la aparición de síntomas o por su detección por una prueba no relacionada con el programa de cribado serán denominados cánceres de intervalo.

Se registrará el estadio inicial en el momento del diagnóstico clínico, con especial atención al tamaño del nódulo en el momento del diagnóstico, su "doubling time", y su estirpe histológica precisa.

Resultados del programa

Se pretende realizar un seguimiento prolongado a todos los pacientes incorporados al programa de detección precoz independientemente del número de exploraciones radiológicas realizadas. En principio el seguimiento mínimo

será de 5 años tras tres años de permanencia en el programa de cribado, siendo deseable un seguimiento a largo plazo de 10 años. Se creará una base de datos corporativa a tal efecto.

Los centros que lo deseen podrán incorporarse a IELCAP previa solicitud formal permaneciendo como centro de referencia la FJD, aunque cada centro dispondrá de identificador individual y claves de acceso a la base de datos online de dicho consorcio. Aquellos que por escaso volumen de pacientes o de recursos que no puedan participar en IELCAP podrán permanecer en el programa corporativo cumpliendo los requisitos básicos siempre y cuando mantengan su adherencia al protocolo tanto en la inclusión de pacientes como en su seguimiento.

Deshabitación tabáquica

Se recomienda abordar la deshabituación tabáquica en todos los pacientes incorporados al programa de cribado, mediante la administración de literatura científica pertinente, asesoramiento, y tratamiento con fármacos, chicles o parches de nicotina según el caso. Se ha demostrado que la participación en un programa de estas características puede ser aprovechado para la ocasión y puede derivar en un abandono del hábito tabáquico o la consolidación de la abstinencia.

Abordaje de hallazgos radiológicos relevantes mas alla del cáncer de pulmón.

1. Calcificaciones coronarias

Si el "Score" de calcificación coronaria es igual o mayor de 4, se derivará al paciente a Cardiología.(30, 31)

2. Enfisema

Se recomienda la realización de pruebas de función respiratoria completas en aquellos pacientes en los que se detecte enfisema en la TAC basal siendo recomendable su valoración continuada en la consulta de Neumología (32).

3. Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)

El programa de cribado de cáncer de pulmón puede detectar pacientes asintomáticos con hallazgos radiológicos de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPID) incipiente que tienen que derivarse para estudio a la consulta monográfica de patología intersticial. El estudio seguirá el protocolo clínico habitual con pruebas dirigidas a detectar su etiología, incluyendo pruebas funcionales complementarias, TAC de alta resolución para depurar los hallazgos de la TAC de baja dosis, analítica, y en algunos casos una biopsia pulmonar. Dentro de la patología intersticial pulmonar, la enfermedad más prevalente es la Fibrosis Pulmonar Idiopática (aproximadamente el 30% de las EPID), una enfermedad grave, con una supervivencia a los 5 años menor al 30%, que habitualmente se diagnostica en fases avanzadas, y para la que no hay un tratamiento curativo. La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad rara que comparte como factor de riesgo con el cáncer la exposición al humo del tabaco. Esta enfermedad puede beneficiarse claramente de una detección

precoz, con seguimiento estrecho e instauración de un tratamiento con fármacos antifibróticos cuando evolucione a una fase leve-moderada. Estos tratamientos han demostrado que enlentecen la progresión de la enfermedad y potencialmente mejoran la supervivencia.

Bibliografía

1. Henschke CI, Miettinen OS, Yankelevitz DF, Libby D, Smith JP. Radiographic screening for cancer: New paradigm for its scientific basis. *Clin Imag* 1994;18:16-20
2. 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.
3. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, Libby D, Pasmantier M, Koizumi J, Flieder D, Vazquez M, Altorki N, Miettinen OS. Early Lung Cancer Action Project: Initial results of annual repeat screening. *Cancer* 2001;92:153-159
4. Program and Consensus statements. International Conferences on Screening for Lung Cancer. Website: www.IELCAP.org
5. Henschke CI, Yankelevitz DF, Smith JP, Miettinen OS. Screening for lung cancer: the Early Lung Cancer Action Approach. *Lung Cancer* 2002;35:143-148
6. I-ELCAP protocol (Website: <http://www.IELCAP.org>).
7. Henschke CI, Wisnivesky JP, Yankelevitz DF, Miettinen OS. Screen-diagnosed small Stage I cancers of the lung: Genuineness and Curability. *Lung Cancer* 2003;39:327-30
8. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with Stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.
9. Vazquez M, Flieder D, Travis W, Carter D, Yankelevitz D, Miettinen OSM, Henschke CI. Early Lung Cancer Action Project Pathology Protocol. *Lung Cancer* 2003; 39:231-232
10. Vazquez M, Flieder D, Travis W, Carter D, Yankelevitz D, Miettinen OSM, Henschke CI. Early Lung Cancer Action Project Pathology Protocol. (Website: <http://www.IELCAP.org>).
11. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: Frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR* 2002;178:1053-1057
12. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM, Smith JP, Pasmantier MW, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: Suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231:164-8
13. Libby DM, Wu N, Lee IJ, et al. CT screening for lung cancer: the value of short-term CT follow-up. *Chest* 2006; 129:1039 – 1042

14. NY-ELCAP Investigators. CT Screening for Lung Cancer: Diagnostic Performance. *Radiology* 2007; 243: 239-49
15. I-ELCAP Investigators. CT screening for lung cancer: Update and implications of positive test result. Submitted. July 1, 2011 14
16. Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI. Repeat CT Scanning for Evaluation of Small Pulmonary Nodules: Preliminary Results. *Radiology* 1999;212:561-566
17. Yankelevitz DF, Reeves A, Kostis W, Zhao B, Henschke CI. Determination of malignancy in small pulmonary nodules based on volumetrically determined growth rates: Preliminary Results. *Radiology*. *Radiology* 2000; 217:251-256
18. Kostis WJ, Reeves AP, Yankelevitz DF, Henschke CI. Three-dimensional segmentation and growth rate estimation of small pulmonary nodules in helical CT images. *IEEE Transaction on Medical Imaging*. 2003; 22: 1258-74
19. Reeves A, Chan A, Yankelevitz D, Henschke C, Kessler B, Kostis WJ. On measuring the change in size of pulmonary nodules. *IEEE Transaction on Medical Imaging* 2006; 25:433-450
20. Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP, Fluture SC, Henschke CI. Three-dimensional volumetric measurement of pulmonary nodules: reproducibility and time to follow-up CT. *Radiology* 2004; 231:446-452 The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. CT Screening for Lung Cancer: The relationship of disease stage to tumor size. *Archives of Internal Medicine* 2006;166: 321-325
21. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. CT Screening for Lung Cancer: The relationship of disease stage to tumor size. *Archives of Internal Medicine* 2006;166: 321-325
22. Carter D, Vazquez M, Flieder DB, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, Travis WD, Kramer A, Yip R, Yankelevitz DF, Henschke CI, ELCAP and NY-ELCAP Investigators. Comparison of pathologic findings of baseline and annual repeat cancers diagnosed on CT screening. *Lung Cancer* 2007; 56: 193-199
23. Vazquez M, Carter D, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, Travis W, Huang Y, Zhang L, Yip R, Yankelevitz DF, Henschke CI. Solitary and Multiple Resected Adenocarcinomas after CT Screening for Lung Cancer: Histopathologic Features and their Prognostic Implications, *Lung Cancer* 2009; 64:148-154
24. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press, 2004

25. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncology* 2011; 6: 244-285
26. Reeves AP, Kostis WJ, Yankelevitz DF, Henschke CI. A web-based data system for multi-institutional research studies on lung cancer. *Radiologic Society of North America Scientific Session*. November 2001
July 1, 2011 15
27. Ostroff J, Buckshee N, Mancuso CA, Yankelevitz DF, Henschke CI. Smoking Cessation: An unexpected benefit of Screening CT for Detection of Early Lung Cancer. *Preventive Medicine* 2001;33:613-621
28. Anderson CM, Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Ostroff JS, Burns DM. Smoking cessation and relapse during a lung cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 3476-3483.
29. Henschke CI, Lee I, Wu N, Farooqi A, Yankelevitz DF, Khan A, Altorki NK, ELCAP and NY-ELCAP Investigators. CT Screening for Lung Cancer: Prevalence and Incidence of Mediastinal Masses. *Radiology* 2006; 239:581-590
30. Shemesh J, Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Shaham D, Miettinen OS, Detection of Coronary Artery Calcification by Age and Gender on Low-dose CT Screening for Lung Cancer *Clinical Imaging* 2006; 30:181-185
31. Shemesh J, Henschke CI, Shaham D, Yip R, Farooqi A, Cham M, McCauley DM, Chen M, Smith JP, Libby DM, Pasmantier MW, Yankelevitz DF. Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest predicts deaths from cardiovascular disease. *Radiology* 2010; 257; 541-548
32. Zulueta J, Wisnivesky JP, Henschke CI, Yip R, Farooqi AO, McCauley DI, Chen M, Libby DM, Smith JP, Pasmantier MW, Yankelevitz DF, Scoring of Emphysema detected on low-dose CT Predicts Death from Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer.

Anexo 1. Hoja de Información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PULMÓN.

RESPONSABLE DEL DPTO. DE NEUMOLOGÍA: LUIS SEIJO MACEIRAS.

CENTRO: IIS - FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ - CIBERES

1. DESCRIPCIÓN GENERAL:

El cáncer de pulmón es el tumor maligno más común y el que más muertes produce, porque la gran mayoría de pacientes con esta enfermedad (más del 80%) llegan al diagnóstico en fases avanzadas cuando los tratamientos disponibles ya no son curativos. Se ha demostrado que cuando el cáncer de pulmón se diagnostica en fases precoces (Estadio I ó II) se puede curar mediante cirugía en más del 50% de los casos.

En los últimos 15 años varios ensayos clínicos internacionales han demostrado que la tomografía computerizada (TAC o escáner) de baja dosis de radiación ($\leq 1\text{mSv}$) puede detectar cánceres de pulmón en pacientes de alto riesgo en sus fases iniciales. Estos cánceres son curables en un porcentaje muy elevado de individuos (cerca del 90%). Un estudio reciente ha demostrado que el cribado anual utilizando esta técnica de imagen consigue una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón de al menos un 20%. Por este motivo, sociedades científicas de primer nivel como la sociedad torácica americana o en nuestro ámbito Neumomadrid, recomiendan el cribado de sujetos de alto riesgo.

La dirección médica de nuestro centro, junto a profesionales del instituto de investigación sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz (FJD) han implantado un programa de detección precoz que tiene como objetivo principal diagnosticar el cáncer de pulmón en estadios tempranos de la enfermedad, cuando la curación todavía es posible. El programa está diseñado para sujetos de alto riesgo, sobre todo aquellos que tienen alteraciones de la función pulmonar o enfisema.

Pese a que se ha avanzado mucho en este campo gracias a los datos ya publicados, quedan pendientes de aclarar temas fundamentales, como por ejemplo: 1) la determinación más precisa del riesgo de cada individuo según su exposición tabáquica, antecedentes personales y familiares; 2) la influencia de otras enfermedades, como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el enfisema pulmonar, en el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón y su pronóstico; y 3) factores genéticos y biomoleculares que determinan el perfil de riesgo de cada individuo.

Para poder alcanzar estos objetivos, diferentes equipos médicos de la Fundación Jiménez Díaz (FJD) e investigadores de los Departamentos de Neumología, Radiología, Oncología Médica, Radioterapia, Cirugía Torácica, y Anatomía Patológica de nuestro centro han aunado esfuerzos constituyendo un grupo multidisciplinar para la detección y tratamiento precoz del cáncer de pulmón.

Si usted es incluido en este programa se le pedirá que acceda a la recogida de una muestra de sangre para analizar los factores genéticos y biomarcadores asociados al desarrollo de este cáncer, además de la realización periódica de un escáner de baja dosis de radiación.

1. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO:

A. Indicaciones

El cribado se realiza siempre en individuos asintomáticos.

Se incluyen sujetos de entre 55 y 75 años con una exposición tabáquica acumulada de 30 paquetes-año (p.ej., fumar un paquete diario durante 30 años o más). La primera evaluación consta de una espirometría (una sencilla prueba de respiración) y una TAC de baja dosis sin contraste. Puede participar en el programa aunque ya no fume, siempre y cuando no lleve más de 15 años sin fumar.

Se realizará TAC anual solo si presenta alteraciones espirométricas y/o enfisema en la TAC basal, y seguimiento individualizado si se detectan uno o más nódulos pulmonares mayores de 5 mm de diámetro.

B. TAC(s) de seguimiento

El propósito de las TAC de seguimiento es la identificación de nódulos pulmonares nuevos, así como el seguimiento de los nódulos pequeños identificados en la TAC inicial. Se tendrá especialmente en cuenta a aquellos nódulos que muestren crecimiento con respecto a la exploración previa.

C. Valoración del crecimiento

El crecimiento de un nódulo se define como el aumento de la totalidad del nódulo o del componente sólido del mismo, o como la aparición de un componente sólido en un nódulo previamente identificado como no sólido.

D. Actitud diagnóstica y/o terapéutica frente al hallazgo de un nódulo pulmonar.

La mayoría de los nódulos pulmonares detectados por TAC son subsidiarios de control radiológico a intervalos concretos establecidos por un protocolo basado en la mejor evidencia científica. En algunos casos, se indica la realización de pruebas complementarias para matizar el hallazgo radiológico, incluyendo estudios de imagen metabólicos como la PET-TAC, o una biopsia pulmonar. La cirugía se reserva para casos con alta sospecha de malignidad.

E. Biopsia

Como hemos comentado, de manera excepcional se recomendará la realización de una biopsia para depurar el hallazgo radiológico de un nódulo pulmonar sospechoso de ser un cáncer de pulmón por su comportamiento durante el seguimiento, tamaño o forma. El método de biopsia será individualizado en función de los hallazgos radiológicos, su situación basal, la presencia de otras enfermedades, y el tamaño y/o accesibilidad del nódulo que motive la intervención. Es importante que recuerde que la inmensa mayoría de los nódulos detectados por TAC (>90%) son benignos y solo precisan seguimiento radiológico.

2. DURACIÓN DEL PROGRAMA

Se realizará un seguimiento prolongado de todos los sujetos incorporados al programa de detección precoz independientemente del número de exploraciones radiológicas

realizadas. En principio el seguimiento será indefinido hasta cumplir los 75 años de edad. Se le informará en todo momento del resultado de las exploraciones realizadas con motivo de su participación en el programa de cribado.

3. RIESGOS

Se estima que el riesgo relacionado con la radiación recibida con motivo de su participación en este programa es muy bajo, puesto que se trata de dosis acumuladas inferiores a los 10 mSv. (cada TAC supone una dosis de 1 mSv). Para su información, la dosis de radiación ambiental recibida a lo largo de un año en España se aproxima a los 3-4 mSv.

Al igual que ocurre con el riesgo de la radiación, existe la posibilidad de que sufra algún percance o ansiedad como consecuencia de la identificación de nódulos pulmonares benignos.

En todo caso, es importante reiterar que la inmensa mayoría de nódulos pulmonares detectados tan solo precisan seguimiento radiológico, y que la adherencia al protocolo reduce al máximo las intervenciones invasivas. También hay que recordar que el hecho de que un nódulo sea benigno no es de por sí justificación suficiente para no hacer nada, ya que puede tratarse de una patología relevante e incluso merecedora por sí sola de alguna intervención diagnóstica invasiva.

4. BENEFICIOS DEL PROGRAMA

Se ha demostrado que los programas de cribado de cáncer de pulmón reducen la mortalidad por cáncer de pulmón en al menos un 20%. Además, la TAC o escáner de detección precoz puede detectar precozmente otras patologías asociadas al tabaquismo como la arterioesclerosis coronaria, el enfisema, y la EPOC, entre otras. Las pruebas funcionales también son útiles en este sentido y permitirán iniciar tratamiento en aquellos pacientes con EPOC (una enfermedad común relacionada con el tabaquismo que se asocia a la aparición de tos crónica, dificultad respiratoria, e infecciones respiratorias de repetición) que desconocen su diagnóstico. Finalmente, con motivo de su participación en el programa de detección precoz se le ofrecerán consejos prácticos y medicación si es necesario para dejar de fumar. Debe saber que hasta un 40% de los pacientes incorporados a un programa de detección precoz consiguen dejar de fumar durante su participación en el programa.

5. CONFIDENCIALIDAD.

El equipo médico será el responsable de custodiar tanto el documento de consentimiento informado como de garantizar el cumplimiento de su voluntad en relación al uso de la muestra de sangre y de los datos del escáner obtenidos con motivo de su participación en el programa de detección precoz. Sus datos serán guardados confidencialmente, identificándolos con un código previamente asignado por el equipo médico, de forma que se garantiza su anonimato.

La Fundación Jiménez Díaz se hace responsable de la custodia de sus datos clínicos, asegurando en todo momento el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo con esta ley usted podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus

datos remitiendo un escrito con la referencia “Protección de datos” a la siguiente dirección: Av. De los Reyes Católicos, 2 28040, Madrid.

Su participación en este programa es voluntaria y por lo tanto puede revocar su decisión, total o parcialmente, en cualquier momento sin tener que dar explicaciones al respecto y sin que ello suponga ningún detrimento para su tratamiento médico actual o futuro en nuestro Centro.

Le agradecemos de antemano su interés y colaboración.
El equipo médico.

Anexo 2. Consentimiento informado

INFORMACIÓN

El programa de detección precoz tiene como objetivo principal diagnosticar el cáncer de pulmón en estadios tempranos de la enfermedad. El programa está diseñado para sujetos de alto riesgo, sobre todo aquellos que tienen alteraciones de la función pulmonar o enfisema.

La primera evaluación consta de una espirometría (una sencilla prueba de respiración), la obtención de una muestra de sangre para estudios genéticos y de biomarcadores, y la realización de una TAC de baja dosis sin contraste. Puede participar en el programa aunque ya no fume, siempre y cuando no lleve más de 15 años sin fumar.

Se prevé realizar un control anual mediante TAC de baja dosis de radiación.

En principio el seguimiento será indefinido hasta cumplir los 75 años de edad. Se le informará en todo momento del resultado de las exploraciones realizadas con motivo de su participación en el programa de cribado.

En el caso de detectarse uno o varios nódulos pulmonares, es probable que se indique la realización de pruebas adicionales. La mayoría de los nódulos pulmonares detectados por TAC son subsidiarios de control radiológico a intervalos concretos establecidos por un protocolo basado en la mejor evidencia científica. En algunos casos, se indica la realización de pruebas complementarias, incluyendo estudios de imagen metabólicos como la PET-TAC, o una biopsia pulmonar. La cirugía se reserva para casos con alta sospecha de malignidad.

Riesgos: Se estima que el riesgo relacionado con la radiación recibida con motivo de su participación en este programa es muy bajo, puesto que se trata de dosis acumuladas inferiores a los 10 mSv. Al igual que ocurre con el riesgo de la radiación, existe la posibilidad de que sufra algún percance o ansiedad como consecuencia de la identificación de nódulos pulmonares benignos.

En todo caso, es importante reiterar que la inmensa mayoría de nódulos pulmonares detectados tan solo precisan seguimiento radiológico, y que la adherencia al protocolo reduce al máximo las intervenciones invasivas. También hay que recordar que el hecho de que un nódulo sea benigno no es de por sí justificación suficiente para no hacer nada, ya que puede tratarse de una patología relevante e incluso merecedora por sí sola de alguna intervención diagnóstica invasiva.

Con finalidad científica, todos los datos relacionados con las exploraciones realizadas se introducen de forma segura y anónima en una base de datos interactiva y son

automáticamente transmitidos a la base de datos específica del centro en la página web del consorcio internacional de investigación del cáncer de pulmón conocido como I-ELCAP.

PACIENTE

D./ D^a.....con DNI.....declaro que el/la médico, Dr/Dra., me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve esta exploración/intervención.

También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones, que éste es el procedimiento más adecuado para mi situación clínica actual, y las consecuencias previsibles de su no realización.

He comprendido perfectamente todo lo anterior, he podido aclarar las dudas planteadas, y **doy mi consentimiento** para que me realicen dicha exploración/intervención. He recibido copia del presente documento.

Sé que puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

En a de De 20....

Firmado...el/la paciente

REPRESENTANTE LEGAL

D. / D^a.....con DNI..... y domicilio encallenº..... declaro que el/la médico, Dr/Dra....., me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve esta exploración/intervención.

También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones, que éste es el procedimiento más adecuado para la situación clínica actual del paciente y las consecuencias previsibles de su no realización.

He comprendido perfectamente todo lo anterior, he podido aclarar las dudas planteadas y **doy mi consentimiento** para que realicen al paciente D./D^a.....con DNI....., dicha exploración/intervención. He recibido copia del presente documento.

En a de De 20....

Firmado... el/la representante

MÉDICO

Dr/Dra.....

He informado a este/a paciente, y/o a su representante legal, del propósito y naturaleza del procedimiento descrito, de sus posibles riesgos, de las alternativas disponibles, y de las consecuencias previsibles en caso de no realización, dejando constancia de ello en la historia clínica. Asimismo, se le preguntó sobre posibles alergias, la existencia de otras enfermedades o cualquier otra circunstancia patológica personal que pudiera afectar o condicionar la realización de este procedimiento/acto asistencial. Se incorpora este documento a la historia clínica del paciente.

En..... a de De 2015

Firma, nº de colegiado

NEGATIVA DEL PACIENTE A LA REALIZACIÓN

Si usted no acepta la realización de la exploración/intervención haga constar el motivo:

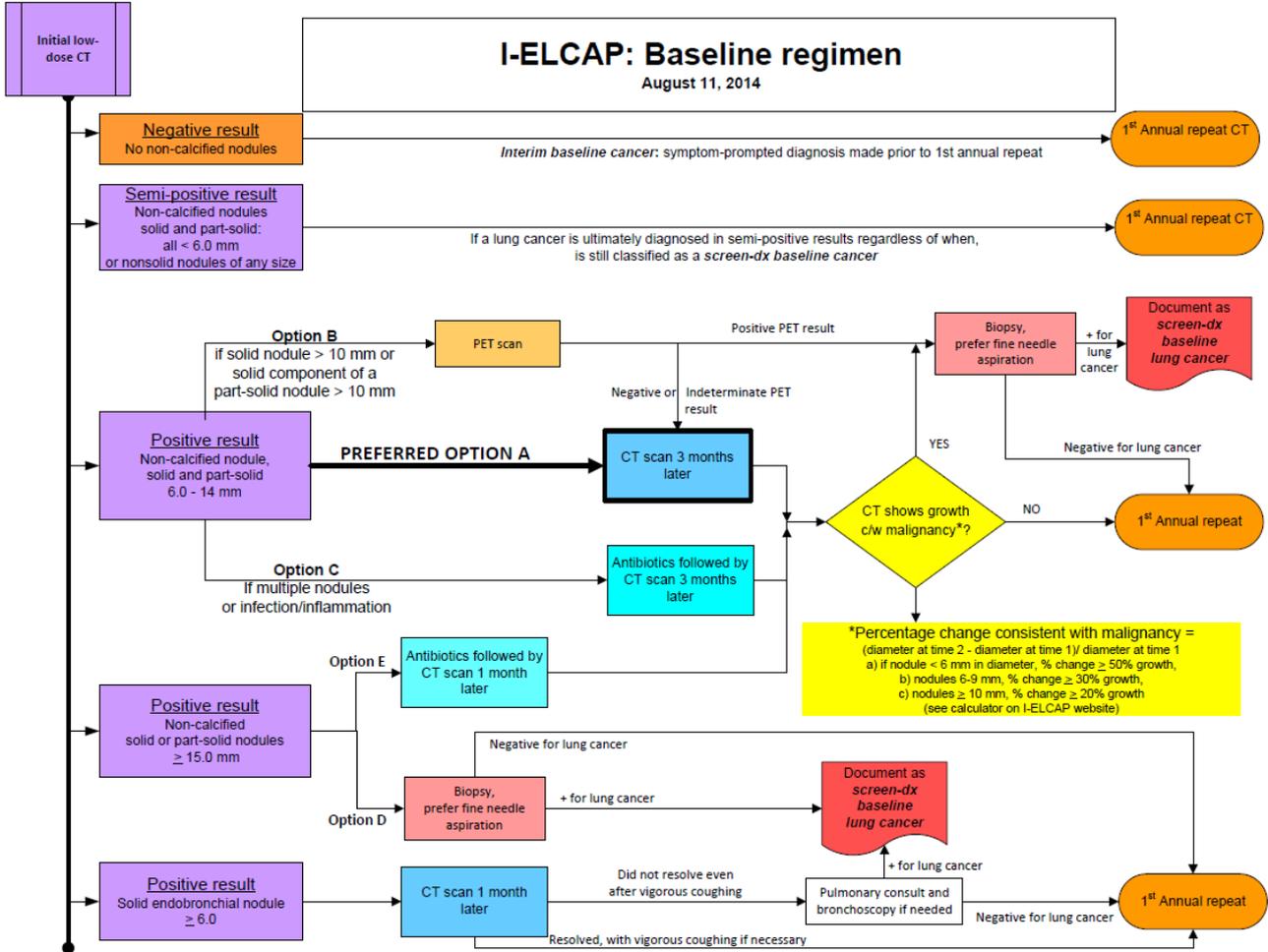
.....

REVOCACIÓN DE LA DECISIÓN POR EL PACIENTE

En..... a de De 20....

Firmas: (Paciente) El/la médico Dr..... Colegiado

Anexo 3. TAC basal (algoritmo)



Anexo 5. Informe de TAC de Tórax de Screening

Exploración realizada: Tc de tórax de Screening

Tipo de estudio:

Inicial / Screening anual /Seguimiento

Estudio previos:

Inicial:

Previo:

Tipo de estudio:

Baja dosis / Tc de tórax estandar

Informe:

Nódulos pulmonares :

- Si / No

- Número

- Características:

1. Nódulo 1:

Central / periférico:

Localización:

Distancia a la pleura:

Diámetro máximo:

Densidad:

Contornos:

Evolución:

Diagnóstico de presunción: benigno, maligno, indeterminado

Otros hallazgos:

Parénquima:

Mediastino:

Pleura:

Abdomen superior:

Estructuras óseas:

Conclusión:

Seguimiento:

No

Si: