

# El cribado de los fumadores llevado a su extremo. A propósito del cáncer de pulmón

En los últimos 50 años se han acumulado un conjunto de pruebas científicas muy consistentes sobre la asociación del consumo de tabaco con un exceso de riesgo de mortalidad por numerosas causas, entre las que se encuentran varios tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y procesos respiratorios crónicos de elevada prevalencia. Debido a esto, el tabaco ha sido reconocido por la comunidad científica como la causa aislada más importante de morbilidad y mortalidad prematura prevenible.

Todos los profesionales sanitarios deberían aconsejar firmemente a todos los fumadores que abandonen el tabaco. Hay un total y pleno consenso científico sobre este particular<sup>1</sup>. El consumo de tabaco está asociado de forma causal con 25 procesos agudos y crónicos que con frecuencia son causa de sufrimiento evitable, enfermedad grave y muerte prematura<sup>2</sup>. Entre ellos destaca el cáncer de pulmón (CP). Entre 1980 y 2020 fallecerán en España 600.000 personas por CP debido a su adicción al tabaco. Puede haber unos cientos más relacionados con otros factores, como el radón y otros contaminantes ambientales, pero actualmente el CP no relacionado con el tabaco, bien por consumo activo o pasivo, se considera una rareza.

El CP en el varón es el más frecuente, tanto en términos de morbilidad como de mortalidad. La situación para la mujer es distinta, pero provoca una preocupación admonitoria la tendencia observada en otros países. En Estados Unidos hace ya 20 años que el CP ha pasado a ocupar el primer lugar como causa de muerte por cáncer en la mujer, ocasionando un 50% más de muertes que el cáncer de mama en el año 2002<sup>3</sup>. La demora en la adquisición del hábito tabáquico de la mujer en nuestro país hace previsible un recorrido semejante en los próximos años.

El único procedimiento actualmente aceptado para prevenir el cáncer de pulmón es no comenzar a fumar. A pesar de ello, en España hay cerca de 10 millones de fumadores. Aunque la prevalencia de fumadores ha ido disminuyendo con rapidez en los últimos años y se ha observado una reducción en la incidencia de CP en el varón, es previsible

que este cáncer siga incrementándose en la mujer<sup>4</sup>. Por otro lado, es conocido que el incremento de riesgo en los ex fumadores se mantiene durante un largo período tras el abandono del hábito y que entre los fumadores, a pesar de intentarlo varias veces, alrededor del 40% no consigue dejar de fumar a lo largo de su vida, por lo que permanecerá en situación de riesgo<sup>1</sup>. En realidad, uno de cada 2 fumadores fallece prematuramente a consecuencia del tabaco si no deja de fumar, y entre las causas de muerte prematura el CP es una de las más dramáticas, ya que la supervivencia media a los 5 años es del 7%. Normalmente, un médico de familia diagnostica una media de un caso cada año si trabaja en el medio urbano y atiende a un cupo estándar de población. Ante esta situación, los clínicos y los expertos en el diagnóstico por la imagen llevan años intentando identificar un método válido de cribado del CP con la esperanza de establecer un diagnóstico más precoz que permita tratar un mayor número de casos diagnosticados en estadio I, en el que la supervivencia descrita a los 5 años es del 70%, frente al exiguo 5-10% de los casos diagnosticados cuando se hacen clínicamente manifestos.

La pregunta que nos estamos haciendo es la siguiente: con la información disponible hasta el momento actual, ¿es viable el cribado poblacional para el diagnóstico precoz del CP?

En las décadas de los sesenta y setenta se iniciaron 7 ensayos clínicos en los que se valoró la realización de radiografías de tórax de forma aislada o en combinación con citología de esputo, con una periodicidad variable. La evaluación realizada tras varios años no puso de manifiesto diferencias en las tasas de mortalidad entre los grupos sometidos a cribado y el grupo control<sup>5-10</sup>. Posteriormente, se han publicado los resultados de 5 estudios llevados a cabo en Japón, entre 1992 y 2001, con un diseño de casos y controles. Sus resultados apoyaban la realización de cribado con radiografía de tórax (*odds ratio* [OR] entre 0,42 y 0,72)<sup>11-15</sup>. Sin embargo, la debilidad de estos diseños no permite evaluar la influencia de sesgos de selección, como el del voluntario sano, que pueden hacer no comparables desde un inicio las poblaciones de ambos grupos.

Debido a la falta de resultados mediante estas estrategias, se intentó con la tomografía computarizada (TC). Disponemos de los datos de diversos estudios de cohortes, que en

todos los casos adolecen de grupo control. Hay coincidencia en comprobar la capacidad de la TC para detectar un mayor número de casos y en estadios más precoces, pero no permiten extraer conclusiones acerca del impacto sobre la mortalidad. Se ha estimado que el porcentaje de cánceres detectados mediante TC de cribado en estadio I se sitúa en el 55-85%, en contraste con el 16% cuando el diagnóstico es realizado siguiendo el curso clínico habitual de la enfermedad<sup>16</sup>. Dada la diferencia en expectativa de curación en función del estadio del tumor, parece razonable valorar favorablemente la intervención. En esta misma línea, acaban de publicarse los datos del estudio I-ELCAP<sup>17</sup>. Se trata de un amplio estudio colaborativo en el que se siguió a una cohorte de 31.567 personas asintomáticas con riesgo de CP, en las que con una periodicidad anual se realizó una TC de baja dosis como test de cribado. Se han valorado aspectos relativos al rendimiento del test y a la supervivencia a los 10 años. La tasa de detección de CP en el primer cribado fue del 1,3% y en el cribado anual del 0,3%; en el 13% del cribado inicial se detectaron alteraciones que requirieron algún tipo de seguimiento (valor predictivo positivo [VPP] del primer cribado del 10%) y en el 5,3% del cribado anual (VPP del 5,6%). El 85% de los tumores diagnosticados se encontraba en estadio I. La tasa de supervivencia a los 10 años fue del 80% global y la referida tan sólo a los pacientes que estaban en estadio I del 88%. El conjunto de estos datos proporciona esperanzas acerca de una posible vía para el diagnóstico precoz del CP y la consiguiente mejora en términos de mortalidad de su historia natural. Sin embargo, los estudios disponibles con TC, incluido el I-ELCAP, dejan sin resolver algunas cuestiones importantes. Por un lado, la tasa de falsos positivos del conjunto de estos estudios no es desdeñable y se sitúa en el 5-50% en el primer cribado y en el 3-12% en los siguientes. El 4,8-14,5% de los pacientes es remitido para la realización de una biopsia, en la que se detecta cáncer en el 63-90%. Un falso positivo genera potenciales efectos secundarios, además de ansiedad y preocupación, así como los derivados del riesgo y el coste de las pruebas de evaluación, que pueden acabar en una biopsia e incluso en una resección quirúrgica. Las tasas medias de complicaciones por intervención quirúrgica en pacientes sintomáticos oscila en el 1,3-11,6%. Sin embargo, las tasas de morbilidad para las resecciones más agresivas oscilan en el 8,8-44%<sup>18</sup>. Además, un tema siempre controvertido en ausencia de grupo control y aleatorización es la influencia en los resultados de potenciales sesgos. No se debe descartar la participación de un potencial sobrediagnóstico ocasionado por la detección mediante cribado de cánceres en estadio preclínico que nunca hubieran sido clínicamente manifiestos. Del mismo modo, son una amenaza para la validez de estos estudios el sesgo del adelanto diagnóstico (*lead time bias*), que ocasiona un mayor tiempo de conocimiento de la enfermedad pero no prolonga la supervivencia, y el sesgo de larga duración (*length bias*), que da más oportunidades para ser detectados en un programa

de detección precoz a los cánceres de crecimiento lento y, por tanto, de mejor pronóstico. Ambos sesgos son especialmente problemáticos cuando la variable final estimada es la tasa de supervivencia. Algunas de estas preocupaciones no han sido precisamente mitigadas tras la publicación de un estudio reciente<sup>19</sup>. Se contrastaban los resultados observados tras cribado anual con TAC en una cohorte de 3.246 pacientes en riesgo (fumadores y ex fumadores), frente a los casos esperados mediante un modelo predictivo, si esa misma población no se hubiera sometido a cribado. En los 3,9 años que duró el estudio, en el grupo cribado se diagnosticaron 3,2 veces más casos de los esperados (144 observados frente a 44,5 esperados). El riesgo de ser sometido a resección de pulmón en el grupo de cribado se multiplicó por 10 (109 frente a 10,9). No se observó disminución del número de diagnósticos de CP avanzados (42 frente a 33,4), ni del número de muertes por CP (38 frente a 38,8). No son tranquilizadores estos datos que, sin ser concluyentes, acentúan la preocupación sobre un posible sobrediagnóstico y los riesgos consiguientes de la cascada diagnóstica y terapéutica.

Algunas de estas áreas de incertidumbre pueden aclararse cuando conozcamos los resultados de 2 ensayos clínicos aleatorizados actualmente en curso: en el año 2009, el Lung Cancer Screening Trial del National Cancer Institute, en el que se comparan la TC y la radiografía de tórax (desafortunadamente, no hay grupo control sin cribado), y en 2010, un estudio europeo en el que se compara la TC con la atención habitual<sup>20</sup>.

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico de precisión de los nódulos pulmonares ha sembrado una cierta expectativa de que esta técnica pudiera ser un instrumento útil para el cribado poblacional del CP. Es cierto que mejora la validez de la TC para el estudio de nódulos pulmonares<sup>21</sup>. Sin embargo, por el momento no se ha realizado un estudio aleatorizado controlado con PET en el que se haya demostrado que es capaz de reducir la mortalidad por CP.

Por tanto, podemos concluir que los estudios de cribado con TC disponibles hasta el momento pueden interpretarse como esperanzadores, pero sólo han demostrado ser capaces de detectar la enfermedad en estadios más precoces, su efecto sobre la mortalidad sigue siendo incierto y, aun en el caso de mostrarse efectivos, las dudas sobre su coste-efectividad están por resolver<sup>18</sup>. No se ha establecido el beneficio para ningún grupo, y el balance riesgo/beneficio sigue siendo desfavorable para los individuos de bajo riesgo.

### La mejor prevención: dejar de fumar

La US Preventive Services Task Force, en su actualización de 2004<sup>18</sup>, concluye que la información disponible no permite manifestarse ni a favor ni en contra del cribado de CP, y que debe tenerse en cuenta la naturaleza agresiva de algunas pruebas diagnósticas y la posibilidad de una elevada tasa de falsos positivos en ciertas poblaciones.

La American Cancer Association (ACS) mantiene desde hace tiempo que los individuos fumadores o con exposición laboral a cancerígenos deben gozar de una atención especial por parte de sus médicos, que pueden optar por un cribado de CP de forma selectiva según el potencial beneficio individual. La discusión se centra en si estas técnicas de diagnóstico precoz deben recibir una «promoción agresiva» para utilizarse de forma indiscriminada en toda la población en riesgo. La ACS recomienda cautela y enfatiza la importancia de la toma de decisiones informada para personas que eligen una modalidad de cribado. Los fumadores deben seguir recibiendo un mensaje contundente y claro: la prioridad preventiva para proteger la salud individual es eliminar completamente el uso de tabaco, porque dejar de fumar es la conducta más segura para reducir el riesgo de muerte prematura por CP<sup>22</sup> y otras 25 enfermedades crónicas y mortales. ¿Cambiaría este mensaje el hecho de que se demostrara que el cribado del CP reduce la mortalidad y es coste-efectivo para el sistema sanitario público? Creemos que no. La posibilidad de prevención del CP no garantiza la prevención de los otros 9 tipos de cáncer relacionados con el tabaco ni las otras 15 enfermedades cardiovasculares y respiratorias, algunas de las cuales están causadas por dosis muy bajas de exposición e incluso por el tabaquismo pasivo. El CP es un cáncer casi enteramente prevenible y ésta es una opción infrecuente y propicia que no debe quedar oculta tras la esperanza depositada en complejas e intrincadas cifras de megaensayos clínicos. ¿Qué es más lógico y eficiente: rescatar penosamente y de una en una a las víctimas que caen en aguas turbulentas o detener al monstruo que las está arrojando por centenares río arriba?

**Rodrigo Córdoba García y Carlos Coscollar Santaliestra**

<sup>a</sup>Representante de la semFYC en el Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (CNPT). Centro de Salud Universitario. Delicias Sur. Zaragoza. España. <sup>b</sup>Consejo Asesor del Cáncer de la Comunidad Autónoma de Aragón. Centro de Salud Arrabal. Zaragoza. España.

## Bibliografía

1. Fiore M. Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff and Consortium representatives. A clinical Practice Guideline for treating tobacco use and dependence. A US Public Health Report. JAMA. 2000;283:3244-54.
2. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
3. The GLOBOCAN 2002 database [accedido 25 Feb 2007]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>
4. Banegas JR, Díez L, Rodríguez-Artalejo F, González J, Graciani A, Villar F. Mortalidad atribuible al tabaquismo pasivo en España en 1998. Med Clin (Barc). 2001;117:692-4.
5. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. Thorax. 1968;13:414-20.
6. Dales LG, Friedman GD, Collen MF. Evaluating periodic multiphasic health checkups: a controlled trial. J Chron Dis. 1979;32:385-404.
7. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest. 1984;86:44-53.
8. Levin ML, Tockman MS, Front JK, et al. Lung cancer mortality in males screened by chest X-ray and cytologic sputum examination: a preliminary report. Recent Results. Cancer Res. 1982;42:138-46.
9. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1308-16.
10. Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrolment. Cancer. 2000;89:2363-8.
11. Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. Lung Cancer. 1999;25:77-85.
12. Sobue T. A case-control study for evaluating lung cancer screening in Japan. Cancer. 2000;89 Suppl:2392-6.
13. Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, et al. A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. Cancer. 2001;92:588-94.
14. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. Br J Cancer. 2001;85:1326-31.
15. Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. Lung Cancer. 2001;34:325-32.
16. Mulshine JL, Sullivan DC. Lung cancer screening. N Engl J Med. 2005;352:2714-20.
17. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CE screening. The International Early Lung Cancer Action Program. N Engl J Med. 2006;355:1763-71.
18. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson MS. Lung cancer screening: an update of the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2004;140:740-53.
19. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA. 2007;297:953-61.
20. Hirsch FR, Bunn PA, Dmitrofsky E, et al. IV International Conference on Prevention and Early Detection of Lung Cancer, Reykjavik, Iceland. Lung Cancer. 2002;37:24-44.
21. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-years results. Lancet. 2003;362:593-97.
22. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2004. CA Cancer J Clin. 2004;54:41-52.