

Detección precoz del cáncer de pulmón

LUIS SEIJO MACEIRAS

Médico Adjunto, Servicio de Neumología
IIS-Fundación Jimenez Díaz-CIBERES

e-mail: luis.seijo@fjd.es

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo. La mayor parte de los pacientes diagnosticados de forma convencional tienen un pronóstico nefasto, y la supervivencia a los 5 años no supera el 15% en nuestro país. La detección precoz de esta patología por radiografía de tórax ha sido descartada tanto por el resultado de ensayos clínicos pretéritos como por las pruebas actualizadas por el estudio PLCO. Sin embargo, la criba mediante TAC de baja dosis de radiación anual ha demostrado una mejoría notable en la supervivencia de los enfermos que promete revolucionar el estado de la cuestión. Los críticos de esta técnica se oponen al cribado o a su uso generalizado más allá de ensayos clínicos, por el alto riesgo de falsos positivos que puede suponer, el riesgo de la radiación a largo plazo, o el sobre-diagnóstico. A pesar de ello, son cada día más las sociedades médicas que recomiendan el cribado mediante TAC de baja dosis en sujetos adecuadamente seleccionados.

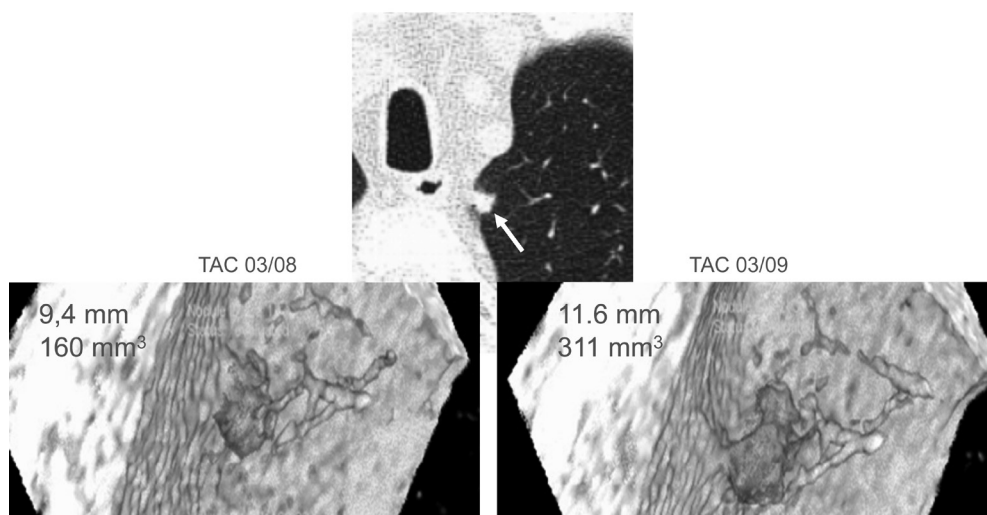
Palabras clave: Cáncer de pulmón, TAC, Detección precoz, Cribado.

Introducción

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer en hombres y se postulará en breve como la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres, superando a la mortalidad asociada al cáncer de mama.¹ El pronóstico de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón es nefasto en general, puesto que la mayoría de ellos padecen un estadio avanzado en el momento del diagnóstico. La qui-

mioterapia tampoco ofrece tasas de respuesta altas.² En consecuencia, la supervivencia actual a los 5 años no supera el 13-18%.³ El reto de la detección precoz del cáncer de pulmón sigue vigente, aunque los resultados de varias iniciativas internacionales comienzan a dar su fruto, pues se ha demostrado una mejoría notable de la supervivencia en pacientes diagnosticados mediante TAC de baja dosis de radiación. En concreto, los resultados del National Lung Screening Trial (NLST), un ensayo controlado y aleatori-

FIGURA 1. Carcinoma de pulmón detectado mediante TAC de baja dosis (flecha). El crecimiento es la clave para determinar la necesidad de una biopsia.



zado patrocinado por el Instituto del Cáncer (NCI) de los EEUU se han publicado recientemente. De entre ellos destaca una reducción de la mortalidad de al menos un 20% en los sujetos diagnosticados precozmente, en comparación con aquellos sometidos a un cribado de control mediante radiografía de tórax.⁴ Otras iniciativas, como el estudio de la cohorte del International Early Lung Cancer Action Program (iELCAP), un consorcio internacional de más de 50 centros que utiliza un protocolo de detección común, también han demostrado tasas de curación y supervivencia a los 10 años muy elevadas.⁵ En consecuencia, un creciente número de sociedades científicas apoyan el cribado para sujetos bien seleccionados, a la espera de los resultados de otros ensayos aleatorizados como el NELSON europeo.

Definición del concepto de detección precoz y consideraciones generales.

La detección precoz del cáncer de pulmón puede definirse en el contexto actual como el uso protocolizado de técnicas de imagen en una población de alto riesgo con el propósito de lograr una deriva poblacional en la estadificación

del cáncer de pulmón. Se ambiciona conseguir una mejoría global de la supervivencia que no se vea contrarrestada por un aumento de la morbi-mortalidad atribuible a la realización de técnicas cruentas en pacientes que no tengan cáncer (falsos positivos). Son fundamentales para la consecución de este fin, una adecuada adherencia al protocolo de cribado así como el estricto seguimiento del mismo para evitar un exceso de biopsias en la mayoría de sujetos con nódulos pulmonares de etiología benigna. La experiencia del centro, de los radiólogos, y la coordinación entre estos y los neumólogos responsables de comunicar los resultados al enfermo son clave para mitigar la ansiedad que puedan producir los falsos positivos, evitar malentendidos y optimizar el seguimiento de los pacientes.

Al hablar de cribado o detección precoz de cáncer de pulmón asumimos que:

(1) el tamaño de un cáncer de pulmón importa tanto o más que su biología, (2) los cánceres de pulmón detectados por el cribado son muy similares a los detectados de forma convencional, (3) la inmensa mayoría de cánceres de pulmón detectados por el cribado son invasivos y letales, (4) podemos minimizar los falsos positivos, y (5) el riesgo de la radiación y el gasto ocasionado son asumibles. Por último, es importante recalcar que la detección precoz no debe

considerarse jamás como una alternativa a la deshabituación tabáquica, sino como un complemento de la misma.

Cribado mediante radiografía de tórax. Lecciones del pasado y del presente.

Los resultados de múltiples ensayos clínicos realizados en los años setenta y ochenta fueron desalentadores para el cribado del cáncer de pulmón mediante radiografía de tórax convencional. Varias iniciativas lideradas por el NCI fracasaron en su intento de demostrar una mejoría de la supervivencia en sujetos sometidos a cribado mediante esta técnica radiológica con o sin citología de esputo.^{6,7} Dichos ensayos, realizados en centros de reconocido prestigio, no estuvieron exentos de errores metodológicos que ponen en cuestión sus resultados, como es el caso de que varios compararon el cribado anual no con la ausencia de intervención si no con un protocolo de cribado más frecuente, o cometieron errores de aleatorización que contaminaron los resultados. En todo caso, los hallazgos fueron negativos en cuanto a mortalidad se refiere,⁷ a pesar de que el cribado se asoció a una mayor detección de cáncer, mayor reseccabilidad, y mayor supervivencia,⁸ o incluso comparando los mismos con series históricas contemporáneas del propio NCI.⁹ En general, la ausencia de beneficio se ha atribuido históricamente al sobre-diagnóstico, hecho frecuente en otras neoplasias como el adenocarcinoma de próstata.

La publicación reciente de los resultados de otra iniciativa del NCI norteamericano conocida como el ensayo PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer randomized study) ha sentenciado el debate en detrimento del cribado de cáncer de pulmón mediante radiografía de tórax

convencional.¹⁰ En ese estudio que compara el cribado anual durante 3 años con un grupo control, se objetivó una incidencia acumulada tras 13 años de seguimiento de 20,1 cánceres por cada 10.000 personas-año en el grupo de cribado y de 19,2 en el grupo control (OR; 1.05, IC del 95%, 0.98-1.12). Las muertes por cáncer de pulmón fueron muy similares tanto en el grupo de cribado (1213), como en el grupo control (1230). La histología de los tumores detectados y su estadio en el momento del diagnóstico también fueron muy similares en ambos grupos. Tan sólo el 32% de los cánceres de pulmón detectados en el grupo de cribado se encontraban en estadio I. La adherencia al protocolo fue aceptable (87%). En consecuencia, los autores concluyeron que la realización de una radiografía de tórax anual a un grupo de sujetos de riesgo no reduce la mortalidad por cáncer de pulmón en comparación con la práctica clínica

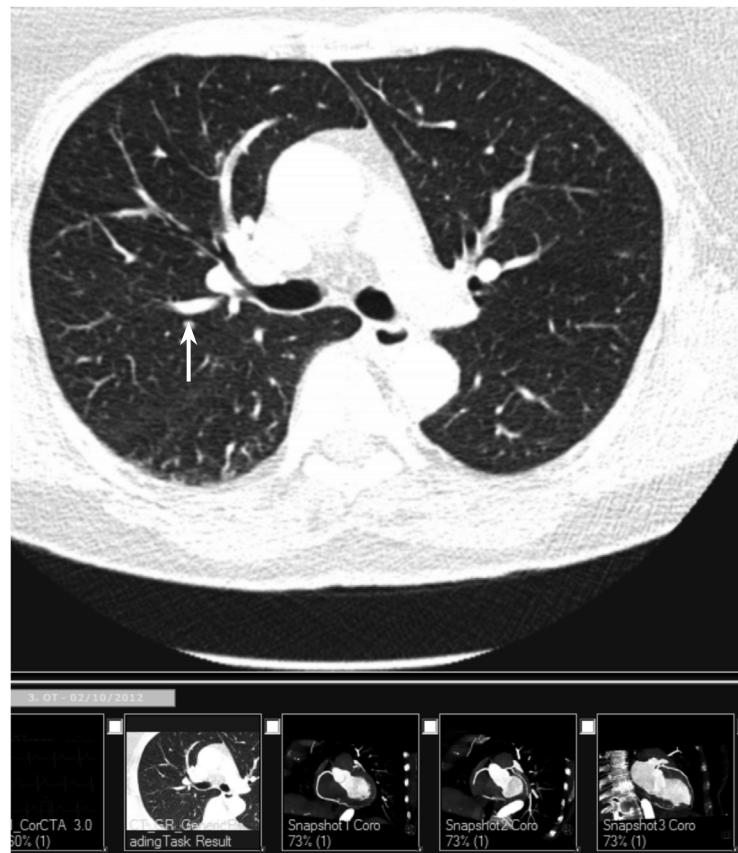


FIGURA 2. Nódulo pulmonar detectado mediante angiografía por TAC (flecha). Nódulo típico del cribado, de pequeñas dimensiones y que no precisa biopsia, tan sólo seguimiento radiológico.

habitual. Cabe destacar, sin embargo, que más de la mitad de los cánceres de pulmón se detectaron tras concluir las 3 rondas de cribado, hecho que podría ocultar el beneficio de la radiografía anual.

Cribado mediante TAC de baja dosis de radiación. Hacia una revolución en el diagnóstico y supervivencia en el cáncer de pulmón.

Los primeros indicios de que la TAC de baja dosis de radiación sí podía producir un vuelco en el estado de la cuestión datan de 1999, cuando se publicaron los resultados del estudio pionero del Early Lung Cancer Action Program (ELCAP), un ensayo prospectivo multicéntrico liderado por la Dra Henschke de la Universidad de Cornell en Nueva York.¹¹ En ese estudio, un 89% del total de cánceres detectados en una población de aproximadamente mil individuos fueron resecables. Otros ensayos posteriores confirmaron la eficacia de la TAC como herramienta capaz de diagnosticar el cáncer de pulmón en estadios precoces, aunque por su limitado tamaño muestral ninguno pudo demostrar una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón atribuible al cribado mediante TAC.^{12,16}

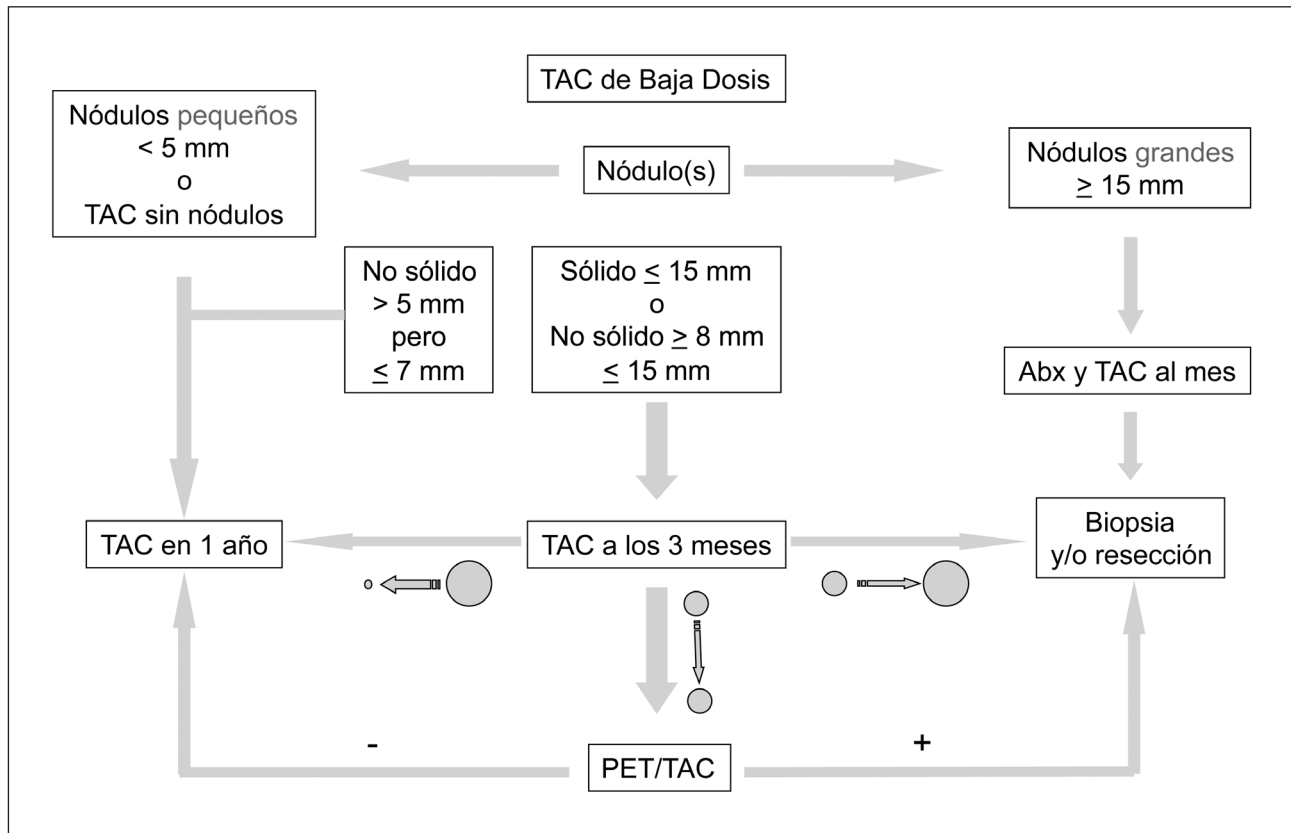
Las evidencias acumuladas en el momento actual suponen un claro respaldo científico a favor del cribado. Entre los estudios más destacados en este sentido, cabe resaltar los resultados del consorcio iELCAP, una continuación internacionalizada del proyecto original de la Dra. Henschke, cuyo miembro más destacado en nuestro país es el grupo de la Universidad de Navarra, liderado por el Dr. Zulueta (ver experiencia nacional), el NLST, y el estudio NELSON europeo del que de momento sólo conocemos resultados preliminares. Se trata de un grupo de ensayos heterogéneo en cuanto a metodología y protocolo de cribado. Tanto NELSON como el NLST gozan de un diseño aleatorizado,

mientras que el iELCAP es un estudio observacional prospectivo sin grupo control. Los resultados de este último se publicaron en el año 2006, mientras que los del NLST lo fueron el año pasado.

Tras el éxito del estudio piloto publicado en 1999, el grupo ELCAP se transformó rápidamente en un consorcio multicéntrico y plurinacional conocido en la actualidad como el International Early Lung Cancer Action Program, (iELCAP).⁵ Todos los centros que participan en este consorcio se comprometen a utilizar un único protocolo de cribado, modificado en más de una ocasión desde sus inicios. Los criterios de inclusión pueden variar de centro a centro, pero se trata de incluir a un gran número de sujetos de riesgo, incluyendo fumadores o ex fumadores de más de 40 años de edad con un hábito tabáquico acumulado de al menos 10 paquetes-año (el equivalente de 1 paquete de cigarrillos diario durante 10 años o más). En general, se considera positivo aquel estudio basal que identifique al menos un nódulo pulmonar sólido o parcialmente sólido no calcificado de 5 mm de diámetro o mayor, o de nódulos no sólidos mayores de 8 mm de tamaño. El crecimiento de un nódulo independiente de su tamaño o la aparición de un nódulo nuevo en la TAC de seguimiento también se consideran positivos. En principio no se recomienda la biopsia a no ser que el nódulo en cuestión mida más de 15 mm, ya que la mayoría de nódulos detectados es subsidiaria de control radiológico mediante TAC a intervalos especificados por el protocolo.⁵

Los resultados del estudio iELCAP se publicaron hace más de 5 años.⁵ En el momento de su publicación se había diagnosticado un total de casi 500 cánceres de pulmón en 30.000 sujetos, de los que un 85% se encontraban en estadio I. La supervivencia a largo plazo se mantiene hasta la fecha en torno al 80%, y es especialmente favorable en aquellos operados al mes de realizarse la TAC de cribado. Estos resultados tan positivos han sido ampliamente criticados entre otros por el Dr. Bach, autor de guías clínicas contrarias al cribado, quien considera estadísticamente improbable el número de cánceres detectados en estadios tempranos.¹⁷ Ciertamente es que la incidencia de estadios I en algunos estudios de detección precoz se sitúa en torno al

FIGURA 3. Algoritmo de trabajo basado en el protocolo iELCAP. La inmensa mayoría de los nódulos detectados por TAC de baja dosis son benignos, subcentimétricos, y tan sólo precisan seguimiento radiológico. El comportamiento y tamaño del nódulo son fundamentales.



56% de media, muy inferior a iELCAP, aún así mejorando con creces la situación actual. La posibilidad de sobrediagnóstico, aunque real, parece poco importante puesto que la totalidad de sujetos diagnosticados de cáncer en el grupo de cribado que optaron por no operarse, fallecieron a consecuencia del cáncer en un plazo breve de tiempo. También se ha criticado a iELCAP por la ausencia de un grupo control, hecho que aunque a priori puede parecer un hándicap, desde el punto de vista metodológico tiene varias ventajas. Al tratarse de estudiar las virtudes de una prueba diagnóstica en una población de riesgo con una incidencia de cáncer baja, inferior al 2%, el diseño prospectivo sin grupo control permite limitar el tamaño muestral necesario para obtener conclusiones. Además, dicho diseño, a diferencia del aleatorizado, es dinámico, motivo por el que ofrece la posibilidad de incorporar con el paso del tiempo más grupos al estudio y por lo tanto más pacientes, además de

innovaciones técnicas y cambios en el protocolo imposibles de realizar en un estudio supuestamente riguroso y controlado como el NLST. Como ya sentenció el Dr. Tobin en un editorial memorable criticando la sacrosanta fe en el paradigma del ensayo aleatorizado, "las guías clínicas basadas en pruebas de nivel 1, que ignoran ensayos no aleatorizados, también pueden matar."¹⁸

Afortunadamente, el debate metodológico abierto por iELCAP puede considerarse cerrado por el estudio NLST.⁴ Se trata en este caso de un ensayo aleatorizado que contó con la participación de más de 53.000 fumadores con edades comprendidas entre los 55 y 74 años, con un hábito tabáquico acumulado de al menos 30 paquetes-año, y con una adherencia ejemplar de más del 90%. En el momento de su diseño, se optó por incluir un grupo control con radiografía de tórax anual anticipando la posibilidad de que el PLCO resultase favorable a la misma, hecho que como ya

hemos comentado no se produjo. En el grupo de intervención se optó por 3 rondas anuales de cribado mediante TAC de baja dosis, con seguimiento a 10 años. A diferencia del protocolo iELCAP, se consideró un estudio positivo todo aquel que objetivase la presencia de uno o más nódulos pulmonares de al menos 4 mm de diámetro (las mediciones en estos ensayos generalmente son bidimensionales, no volumétricas, teniendo en cuenta diámetro máximo y mínimo por razones que huelga detallar en este manuscrito) Por este motivo, se objetivaron un gran número de falsos positivos en el grupo de cribado (24%) y en total más del 90% de los hallazgos considerados relevantes fueron falsos positivos, si bien menos del 1% de los pacientes sin cáncer sometidos a una prueba invasiva sufrieron complicaciones a consecuencia de la misma.

El tamaño muestral del NLST pretendía detectar, como así ocurrió, una reducción en la mortalidad de al menos 20% en el grupo de cribado en comparación con el grupo control. El estudio concluyó prematuramente en el año 2010 tras alcanzarse el objetivo predeterminado. Se produjeron 247 muertes en el grupo de TAC y 309 muertes en el grupo control. En ese momento se informó a los participantes en el grupo control de los resultados y del perjuicio que podrían sufrir por no verse sometidos a cribado mediante TAC de baja dosis. Cabe destacar que la diferencia entre los dos grupos fue máxima a los 3 años de iniciarse el estudio, y que un porcentaje no desdeñable de casos de cáncer de pulmón fue detectado tras concluirse las 3 rondas de cribado anual, hecho que como es lógico minimiza el beneficio real de dicho cribado tal como ocurrió con el PLCO. El porcentaje de estadios I diagnosticados en el grupo de cribado por TAC a los 3 años fue del 70%. Este porcentaje disminuyó considerablemente durante el seguimiento puesto que los nuevos cánceres en ese grupo se diagnosticaron por definición de forma convencional a partir del tercer año. Por otra parte, se desconoce la magnitud del sesgo del voluntario sano, aquel que se incorpora al estudio por tener un mayor riesgo de cáncer de pulmón (p.ej., antecedentes familiares). Mención aparte merece el modo de notificar el resultado de las rondas de cribado a los sujetos, que se hizo por correo sin ceñirse a un protocolo de seguimiento estricto. Este proceder puede mermar significativamente el

beneficio del cribado exponiendo al sujeto a pruebas cruentas realizadas precipitadamente sin reparar en la idoneidad y fiabilidad de un seguimiento radiológico protocolizado.

El estudio NELSON, al igual que el NLST es un ensayo clínico aleatorizado y controlado que comenzó a reclutar sujetos sanos en el año 2003 comparando cribado mediante TAC de baja dosis con la ausencia de intervención.¹⁹ Los resultados de esta iniciativa europea que cuenta con más de 16.000 sujetos todavía no se han publicado. De momento si sabemos que al restringir los criterios de positividad a nódulos de mayor tamaño, incluyendo análisis volumétrico, la tasa de falsos positivos se ha visto reducida de forma dramática.²⁰

Experiencia en nuestro medio con TAC de baja dosis.

Como ya se ha mencionado antes, el Dr. Javier Zulueta ha sido pionero del cribado de cáncer de pulmón en nuestro país. Su aportación, siempre destacada en cuanto a número de sujetos aportados al estudio iELCAP, lo es además en cuanto al refinamiento de nuestro conocimiento de los vínculos que unen patologías tan prevalentes en nuestro país como el cáncer de pulmón y la EPOC o el enfisema. Fue artífice junto con el Dr. De Torres de la primera publicación que demostró la asociación entre el enfisema diagnosticado por TAC y el riesgo de cáncer de pulmón.[21] Su grupo además ha contribuido a conocer el papel que puede desempeñar la medicina nuclear en el estudio de nódulos pulmonares detectados por TAC, además de aquellos factores o variables que condicionan la adherencia a un programa de cribado de cáncer de pulmón.^{22,23} Por último, también ha aportado pruebas en contra de la hipótesis del sobrediagnóstico, al demostrar que los tumores detectados por cribado son desde un punto de vista molecular e histológico indistinguibles de los tumores que todos conocemos y tememos.²⁴

El Instituto Valenciano de Oncología con el liderazgo del Dr. José Cervera, también ha acumulado mucha experiencia

en este ámbito ciñéndose al protocolo iELCAP y reproduciendo con gran fidelidad los resultados ya conocidos en más de 5000 sujetos estudiados en la comunidad valenciana, (ponencia en la reunion de invierno de la SEPAR. Sevilla 2013).

Riesgos de la radiación, coste, sobre diagnóstico, y deshabituación tabáquica.

El riesgo asociado a la radiación ionizante recibida con motivo del cribado mediante TAC de baja dosis se postula como una de las mayores preocupaciones relacionadas con el futuro de estos programas de cribado. Algunas estimaciones apuntan a la radiación atribuible a técnicas de imagen convencionales como causa de hasta 4.100 cánceres en pacientes sometidos a dosis habituales.²⁵ Como ya hemos comentado, la mayoría de estudios incluyendo el NLST e iELCAP se limitan a 3 rondas de cribado, motivo por el que la participación continuada más allá de tres años supone un riesgo acumulado incierto. En este sentido, cabe destacar que la dosis de una TAC convencional supera con creces la dosis de la TAC de cribado que es entre 8 y 27 veces inferior (1-2 mSv). Dicha dosis incluso es inferior a la radiación ambiental que nos rodea, que se calcula en 3 mSv aproximadamente, el equivalente a 1-3 TAC de baja dosis.²⁶ Por este motivo, es poco probable que la participación en un programa de cribado suponga un riesgo importante de desarrollar cáncer de pulmón. Además, el refinamiento constante de la técnica supone una continua reducción en la dosis de radiación necesaria para valorar el tórax, hecho que por si solo supone una tranquilidad añadida.

El coste de un programa de cribado ya ha sido analizado por los investigadores de iELCAP y es favorable, suponiendo el estudio basal un dispendio de \$2.500 por cada año de vida salvado.²⁷ Los resultados del NLST están pendientes. Tan sólo la posibilidad del sobre diagnóstico pone en cuestión la validez de este cálculo. Pero como ya se ha comentado, es poco probable que el riesgo de sobre-diagnóstico de un cáncer de pulmón supere el 10-20%, puesto que cono-

ceamos la evolución natural del cáncer detectado mediante cribado en pacientes que se niegan a operarse, existen series históricas de necropsias que lo descartan, o por el estudio molecular e histopatológico de los cánceres diagnosticados por cribado. Por último, una estimación reciente sugiere que el coste de cribado de cáncer de pulmón es inferior o similar al de cribado de cáncer colorrectal, mama, o de cuello de útero.

Como se comenta al principio de este manuscrito, la incorporación de un sujeto a un programa de cribado no debe suponer en ningún caso un salvoconducto para continuar fumando. Algunos autores han criticado el gasto en detección precoz puesto que opinan que ese dinero estaría mejor empleado en financiar iniciativas y programas de deshabituación tabáquica.²⁸ Sin embargo, cualquier programa de cribado supone una oportunidad para la deshabituación tabáquica de sus participantes como así lo han demostrado varios investigadores.²⁹⁻³⁰ De hecho, existen pruebas de que la participación en estudios de cribado, tanto en el grupo control como en el de TAC se asocia a una mayor abstinencia tabáquica.³¹

Conclusiones

La última década ha visto como una serie de iniciativas y ensayos clínicos han reabierto el debate en torno al cribado de cáncer de pulmón. Los resultados de la cohorte de iELCAP, así como los del estudio NLST suponen un vuelco en la situación de inmovilismo de los últimos años, ya que en el momento actual cada vez son más las sociedades médicas que se postulan a favor del cribado mediante TAC de baja dosis, incluyendo la American Thoracic Society, American College of Chest Physicians, y la American Society of Clinical Oncology. El debate sigue abierto en torno a la magnitud del beneficio, los riesgos del cribado, el coste y la logística de un programa a gran escala, pero ha llegado el momento de ponerse manos a la obra para cambiar el curso de la epidemia de muertes por cáncer de pulmón que azota nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011; 61(2):69-90.
2. Tina Wang, Rebecca A. Nelson, Alicia Bogardus and Frederic W. Grannis Jr, T. Five-year lung cancer survival. *Cancer*, 2010; 116(6):1518-25.
3. Ahmedin Jemal, Limin X. Clegg, Elizabeth Ward, Lynn A. G. Ries, Xiao-Cheng Wu, Patricia Jamison, et al., Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. (2004). Public Health Resources. Paper 256.
4. DR. Aberle, AM. Adams, CD. Berg, WC. Black, JD. Clapp, RM. Fagerstrom, et al., Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England Journal of Medicine*, 2011; 365(5):395-409.
5. CI Henschke, DF Yankelevitz, DI McCauley, S Sone, T Hanaoka, S Markowitz, et al., Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT screening. *N Engl J Med*, 2006; 355(17):1763-71.
6. Berlin, N.I., Buncher CR, Fontana RS, et al., The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). *Early lung cancer detection: Introduction. Am Rev Respir Dis*, 1984; 130:545-549.
7. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. *The Mayo Lung Project revisited. Cancer*, 1993; 72:1573-1580.
8. Strauss, GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for Lung Cancer. Another Look; A Different View. *CHEST*, 1997; 111:754-768.
9. Berlin, NI. Overview of the NCI Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. *Cancer*, 2000; 89(11 Suppl):2349-51.
10. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al., Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 20112; 306(17):1865-73.
11. 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(9173):99-105.
12. Pastorino U., Bellomi M, Landoni C, et al., Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *The Lancet*, 2003; 362(9384):593-597.
13. G Bastarrrika, MJ García-Velloso, MD Lozano, U Montes, W Torre, N Spiteri, et al., Early Lung Cancer Detection Using Spiral Computed Tomography and Positron Emission Tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171: 1378-1383
14. S Diederich, D Wormanns, M Semik, M Thomas, H Lenzen, N Roos, et al., Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology*, 2002; 222(3):773-81.
15. Swensen, S.J., et al., Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology*, 2003; 226(3):756-761.
16. Veronesi, G., et al., Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer*, 2008; 61(3):340-9.
17. Bach PB. Inconsistencies in findings from the Early Lung Cancer Action Project studies of lung cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(13):1002-1006.
18. Tobin MJ. Counterpoint: Evidence-Based Medicine Lacks a Sound Scientific Base. *CHEST*. May 2008;133(5):1071-1074.
19. CA Iersel, HJ de Koning, G Draisma, WPTM Mali, ET Scholten, K Nackaertset al., Risk-based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *International Journal of Cancer*, 2007; 120(4):868-874.
20. van Klaveren, RJ, Oudkerk M, Prokop M, et. al., Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. *N Engl J Med*, 2009; 361(23): 2221-2229.
21. JP de Torres, G Bastarrrika, JP Wisnivesky, AB Alcaide, A Campo, LM Seijo, et al., Assessing the Relationship between Lung Cancer Risk and Emphysema Detected on Low-dose Computed Tomography of the Chest. *CHEST*, 2007;132(6):1932-8.
22. G Bastarrrika, MJ García-Velloso, MD Lozano, U Montes, W Torre, N Spiteri, et al., Early Lung Cancer Detection Using Spiral Computed Tomography and Positron Emission Tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171: 1378-1383.
23. U Montes, LM Seijo, A Campo, AB Alcaide, G Bastarrrika, JJ Zuñueta. Factors determining early adherence to a lung cancer screening protocol. *Eur. Respir. J.*, Sep 2007; 30: 532 - 537.
24. MJ Pajares, I Zudaire, MD Lozano, J Agorreta, G Bastarrrika, W Torre, et al., Molecular Profiling of Computed Tomography Screen-Detected Lung Nodules Shows Multiple Malignant Features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* February 2006; 15:373-380.
25. Berrington de González A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F et al., Projected Cancer Risks From Computed Tomographic Scans Performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*, 2009; 169(22): 2071-2077.
26. IELCAP. CT Scans FAQs. [citado 2010 Dic. 14]; Disponible en red: <http://www.ielcap.org/screening/ctfaqs.html>.
27. Wisnivesky, JP, Mushlin, AI, Sicherman, N, Henschke, CI. The Cost-Effectiveness of Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Preliminary Results of Baseline Screening. *CHEST*, 2003; 124(2):614-621.
28. A Ruano-Ravina, M Pérez Ríos y A Fernández-Villar. Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis después del National Lung Screening Trial. El debate continúa abierto. *Arch Bronconeumol* DOI:10.1016/j.arbres.2012.10.003.
29. Taylor KL, Cox LS, Zincke N, Mehta L, McGuire C, Gelmann, E. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Lung Cancer*, 2007; 56(1):125-134.
30. Anderson, C. M.; Yip, R.; Henschke, C. I.; Yankelevitz, D. F.; Ostroff, J. S.; Burns, D. M. Smoking Cessation and Relapse during a Lung Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2009; 18(12):3476-3483.
31. van der Aalst, C.M., et al., Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch and Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax*, 2010; 65(7):600-605.