

Efectividad, seguridad e indicaciones de la tecnología radiológica de supresión de hueso para la detección de cáncer de pulmón

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías Sanitarias y Servicios de Salud



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Efectividad, seguridad e indicaciones de la tecnología radiológica de supresión de hueso para la detección de cáncer de pulmón

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2018

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red *Bibliotekak* del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.eus/webOpac>

Edición: 1ª, mayo 2018

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: EkiPo

NIPO: En tramitación (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Este documento ha sido realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Gutiérrez-Ibarluzea I, Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L. Efectividad, seguridad e indicaciones de la tecnología radiológica de supresión de hueso para la detección de cáncer de pulmón. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2018. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.**

Índice de autores

Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitarias. Departamento de Salud. Gobierno Vasco./ Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Gaizka Benguria-Arrate . Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitarias. Departamento de Salud. Gobierno Vasco./ Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Lorea Galnares-Cordero. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitarias. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Álava).

Revisión del Informe

Malena Carreras. Servicio de Radiología. OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces. Osakidetza Servicio Vasco de Salud (Bizkaia).

María Victoria Bárcena Robredo. Servicio de Radiología. OSI Bilbao-Basurto. Osakidetza Servicio Vasco de Salud (Bizkaia).

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación al presente estudio de investigación.

Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Gaizka Benguria-Arrate, Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea (Osteba).

Documentación: Lorea Galnares-Cordero (Osteba).

Edición y difusión: Asun Gutiérrez Iglesias, Eneko Borja Morala, Eva Reviriego Rodrigo, Lorea Galnares-Cordero e Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea (Osteba).

Autor para correspondencia

Iñaki Gutiérrez Ibarluzea: Osteba7-san@euskadi.eus

Índice

Resumen estructurado	8
Laburpen egituratua	11
Structured summary	14
I. Introducción y justificación	17
II. Objetivos	27
III. Metodología	28
IV. Resultados	31
IV.1. Resultados de la búsqueda	31
IV.1.1. Resumen de los resultados	31
V. Discusión	40
VI. Conclusiones	43
VII. Recomendaciones	44
VIII. Referencias	45
IX. Anexos	50
Anexo IX.1. Estrategia de búsqueda detallada	50
Anexo IX.2 Checklist de aspectos organizativos	53

Resumen estructurado

Título: Efectividad, seguridad e indicaciones de la tecnología radiológica de supresión de hueso para la detección de cáncer de pulmón.

Autores: Gutiérrez-Ibarluzea I, Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L.

Palabras clave: neoplasias de pulmón, supresión osea, radiografía.

Fecha: febrero 2018.

Páginas: 54

Referencias: 41

Lenguaje: castellano, y resumen en castellano, euskera e inglés.

Introducción

El cáncer de pulmón es el más frecuente del mundo, con aproximadamente 1.400.000 nuevos casos al año. Representa el 16,6 % de todos los tumores entre los hombres (965.000) y el 7,6 % entre las mujeres (387.000 casos). La relación entre sexos es de 2,5 hombres por cada mujer en el mundo, 3,6 en Europa, y 9 en España. El cáncer de pulmón fue la causa de aproximadamente 1.200.000 muertes en todo el mundo en el año 2002, siendo la primera causa de muerte por cáncer entre los hombres (22,3 % del total de fallecimientos por tumores malignos) y la segunda entre las mujeres, tras el cáncer de mama (11,3 % del total de muertes por cáncer).

El factor etiológico fundamental para padecer un cáncer de pulmón es el tabaco, de manera que se ha observado claramente una tendencia descendente en la incidencia (y en la mortalidad) en aquellos países en los que ha disminuido el número de fumadores. En la mayor parte de las ocasiones, el cáncer de pulmón se diagnostica cuando los síntomas obligan al paciente a acudir al médico. Debido al hecho de que los síntomas son tardíos, con frecuencia el cáncer de pulmón se diagnostica en etapas avanzadas. Las principales decisiones con respecto al tratamiento se toman al distinguir claramente los carcinomas de célula pequeña y los que no corresponden a este tipo (subclasificados a su vez en diferentes tipos histológicos).

El sistema que con mayor frecuencia se emplea para su clasificación es el TNM, siglas que hacen referencia a tres aspectos del cáncer: la T se refiere al tamaño y localización del tumor, la N a la afectación de los ganglios linfáticos y la M a la afectación o no de otros órganos. La tecnología

que nos ocupa en el análisis, suprime el hueso en imágenes de rayos X de tórax utilizando un algoritmo de software avanzado de procesamiento de imágenes acompañado de un patrón de reconocimiento. El proceso comienza por la normalización de la imagen de tal manera que todas las variables de adquisición son compatibles con un formato estándar. Estas variables incluyen la gama de escala de grises, tamaño de píxel, la imagen, contraste, nitidez e incluso el ruido de adquisición. Con una estimación de la imagen del hueso, la escala adecuada y ajustado para el uso de alta resolución, la imagen de los tejidos blandos se forma restando la imagen del hueso a la imagen radiológica normalizada obtenida.

Objetivos

Valorar la efectividad, seguridad e indicaciones de la tecnología radiológica de supresión de hueso para la detección de cáncer de pulmón.

Metodología

Búsqueda sin limitación temporal de la literatura científica en bases de datos que agrupan estudios de investigación primaria, secundaria y aplicada como son la base de datos de Medline, CRD (HTA, NHS EED, DARE), Cochrane Collaboration, National Guidelines ClearingHouse (NGC), EuroScan o ECRI con el fin de localizar revisiones sistemáticas, Guías de Práctica Clínica o ensayos clínicos que analicen la técnica a estudio.

Análisis económico: SÍ NO **Opinión de expertos:** SÍ NO

Resultados

Se recuperaron 6 estudios que respondían a la pregunta de investigación. Los estudios recuperados son de calidad media-baja. La evidencia recuperada muestra que hay una mejora de la tasa de detección frente a la radiografía convencional, sin embargo dicha evidencia no es concluyente. La tasa de falsos positivos es similar en ambos casos, aunque la sensibilidad parece ser mayor que en el caso de la radiografía convencional.

Aumenta significativamente la sensibilidad de la técnica para la detección de cáncer cuando la lectura de los resultados se realiza con la ayuda del software específico. La utilización del software mencionado tiene implicaciones en la formación de especialistas. Por otro lado, no se han encontrado evidencias que muestren las localizaciones o indicaciones que se podrían beneficiar del uso de la nueva tecnología.

Conclusiones

Es necesario esperar a la publicación de resultados de estudios en marcha para poder establecer unas recomendaciones por localizaciones anatómicas o tipos de tumor que permitan su implementación en la práctica clínica. Igualmente se debieran realizar estudios de evaluación económica con resultados finales para poder establecer conclusiones más adecuadas sobre el uso de la tecnología. Es una tecnología que debiera monitorizarse en la práctica habitual y determinarse su utilidad e indicación sobre la base de resultados finales.

Laburpen egituratua

Izenburua: Birikako minbizia hautemate aldera hezurra ezabatzen duen teknologia erradiologikoaren eraginkortasuna, segurtasuna eta jarraibideak.

Egileak: Gutiérrez-Ibarluzea I, Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L.

Gako-hitzak: birikako neoplasiak, hezurren ezabaketa, erradiografia.

Data: 2018ko otsaila.

Orrialdeak: 54

Erreferentziak: 41

Hizkuntza: gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

Sarrera

Birikako minbizia da mundu osoan ohikoena; gutxi gorabehera, 1.400.000 kasu berri agertzen dira urtean. Gizonen tumore guztien % 16,6 (965.000) birikakoak dira, eta, emakumeen artean, % 7,6 (387.000) dira. Sexuen arteko erlazioan, emakume bakoitzeko 2,5 gizonek edukitzen dute munduan, 3,6k Europan, eta 9k Espainian. 2002an, 1.200.000 heriotza eragin zituen birikako minbiziak munduan, eta minbiziak eragindako heriotzen kausa nagusia izan zen gizonengan (tumore gaiztoengatiko heriotzen % 22,3) eta bigarrena emakumeengan, bularreko minbiziaren ondotik (minbiziagatiko heriotzen % 11,3).

Birikako minbizia edukitzeko oinarrizko faktore etiologikoa tabakoa da, eta, beraz, beheranzko joera argia ikusi da intzidentzian (eta hilkortasunean), erretzaileen kopuruak behera egin duen herrialdeetan. Gehiengatik, sintomak pazientea medikuarengana joanarazten dutenean diagnostikatzen da birikako minbizia. Sintomak berankorrek direnez, birikako minbizia etapa aurreratuetan diagnostikatzen da askotan. Tratamenduaren inguruko erabaki nagusiak hartzeko, argi eta garbi bereizten dira zelula txikiko kartzinoma eta mota horretakoak ez direnak (aldi berean, hiru mota histologikotan azpizailkatzen dira).

Sailkapena egiteko orduan gehien erabiltzen den sistema TNM deritzona da, minbiziaren hiru alderdi hauei erreferentzia egiten dieten siglak izaki horiek: T hizkia tumorearen tamainaren eta kokapenaren ingurukoa da; N hizkia gongoil linfatikoen ingurukoa da, eta M hizkiak beste organo batzuei eragin dien ala ez adierazten du. Azterketa honetan xede dugun teknologiak toraxeko hezurra ezabatzen du, X izpien bidez, irudiak prozesatzeko software aurreratuko algoritmo bat erabiliz, ezagutzarako patroi

batekin lagunduta. Irudia normalizatzen hasten da prozesua, eta, beraz, formatu estandarrekin bateragarriak dira irudiak hartzeko aldagai guztiak. Aldagai horiek grisen eskalaren gama, pixelaren neurria, irudia, kontrastea, argitasuna eta are zarata ere hartzen dituzte. Hezurraren irudiaren balioespenarekin eta bereizmen handiko erabilerarako eskala egoki eta doituarekin, ehun bigunen irudia lortzen da, irudi erradiologiko normalizatuari hezurraren irudia kenduz.

Helburua

Birikako minbizia hautemate aldera hezurra ezabatzen duen teknologia erradiologikoaren eraginkortasuna, segurtasuna eta jarraibideak baloratzea.

Metodologia

Denbora-mugarik gabe bilatu da lehen mailako ikerketak, bigarren mailako ikerketak eta ikerketa aplikatuak biltzen dituzten datu-baseetan dagoen literatura zientifikoa (hala nola, hauen datu-baseetan: Medline, CRD (HTA, NHS EED, DARE), Cochrane Collaboration, National Guidelines ClearingHouse (NGC), EuroScan edo ECRI), berrikuspen sistematikoak, Praktika Klinikoen Gidak edota ikerketa-teknika aztertzen duten entsegu klinikoak aurkitzeko helburuz.

Azterketa ekonomikoa: BAI (EZ) **Adituen iritzia:** BAI (EZ)

Emaitzak

Ikerketaren galderari erantzuten zioten sei ikerketa berreskuratu ziren. Berreskuratutako ikerketen kalitatea tartekoa/baxua da. Berreskuratu den ebidentziak erakusten duenez, detekzio-tasa handiagoa da ohiko erradiografiarena baino; hala ere, ebidentzia hori ez da biribila. Positibo faltuen tasa antzekoa da bietan, baina, dirudienez, sentikortasuna handiagoa da ohiko erradiografiarena baino.

Minbizia hautemateko orduan, teknikaren sentikortasuna nabarmen areagotzen da emaitzak software espezifiko batekin irakurtzen direnean. Software hori erabiltzeak eragina dauka espezialisten prestakuntzan. Bestetik, ez da aurkitu teknologia berria erabiliz etekina atera lezakeen kokapenik edo jarraibiderik erakusten duen ebidentziarik.

Ondorioak

Abian diren ikerketen emaitzak argitaratu arte itxaron behar da, kokapen anatomikoen edo tumore motaren arabera gomendioak eman ahal izateko, teknologia hori praktika klinikoan ezartzeari begira. Era berean, ebaluazio ekonomikoa egiteko ikerketak egin beharko lirateke, azken emaitzak eduki eta teknologiaren erabileraren inguruko ondorio egokiagoak atera ahal izate aldera. Ohiko praktikan monitorizatu beharko litzatekeen teknologia da, eta azken emaitzen gainean zehaztu beharko lirateke bere erabilgarritasuna eta jarraibideak.

Structured summary

Title: Effectiveness and safety of bone suppression technology for the detection of lung cancer and indications for its use.

Authors: Gutiérrez-Ibarluzea I, Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L.

Keywords: lung neoplasms, bone suppression and radiography.

Date: February 2018.

Pages: 54

References: 41

Languages: Spanish, and summary in Spanish, Basque and English.

Introduction

Lung cancer is the most common type of cancer worldwide, with almost 1.4 million new cases each year. It accounts for 16.6% of all tumours in men (965,000) and 7.6% of those in women (387,000 cases). The male-to-female ratio is 2.5:1 globally, 3.6:1 in Europe and 9:1 in Spain. Lung cancer was responsible for 1.2 million deaths globally in 2002, being the leading cause of cancer death in men (22.3% of all cancer deaths) and the second leading cause in women, after breast cancer (11.3% of all cancer deaths).

In line with tobacco smoking being the main causal factor for lung cancer, trends of decreasing incidence (and mortality) have been clearly observed in countries where smoking rates have fallen. In most cases, lung cancer is diagnosed when symptoms prompt the patient to seek medical attention. Given that the symptoms may be slow to emerge, lung cancer is often diagnosed in advanced stages. The main decisions about treatment are taken based on clearly distinguishing small cell carcinoma from other tumour types (these, in turn, being classified into histological subtypes).

The most widely used classification is the TNM staging system, the letters describing three characteristics of the cancer: T refers to the size and extent of the main tumour; N to the number of number of lymph nodes involved, and M to metastasis, that is, whether the disease has spread to other organs.

The technology of interest suppresses bone structures in chest X-ray images using an advanced software algorithm for image processing accompanied by pattern recognition. The process starts with normalisation of the image such that all the parameters acquired are in a standard format.

These parameters include the greyscale values, pixel size, image characteristics (projection, location, etc.), contrast and sharpness, and even noise level. Using an estimated bone image and appropriate scale, adjusting for the use of high-resolution imaging, the soft-tissue image is formed by subtracting the bone image from the normalised X-ray image obtained.

Objectives

To assess the effectiveness and safety of bone suppression technology for the detection of lung cancer and indications for its use

Methods

We performed a search of the scientific literature with no time restrictions in databases that include primary and secondary sources as well as applied research, namely, Medline, CRD (HTA, NHS EED, DARE), Cochrane Collaboration, National Guidelines ClearingHouse (NGC), EuroScan or ECRI in order to identify systematic reviews, clinical practice guidelines and clinical trials analysing the technique under study.

Economic analysis: YES NO **Expert opinion:** YES NO

Results

We retrieved six studies related to the research question. The quality of the studies retrieved was low to moderate. The evidence found shows an improvement in the detection rate compared to that with conventional X-rays, although the data are not conclusive. The false positive rate is similar in both cases, but the sensitivity seems to be higher than that with conventional X-ray imaging.

The sensitivity of the technique for detecting cancer significantly increases when the results are analysed with specific software. The use of this software has implications for the training of specialists. On the other hand, we have not found evidence of the sites or indications that would benefit from the use of this new technology.

Conclusions

We need to wait for the publication of ongoing research studies to establish recommendations by anatomical site and tumour type that allow the use of this technique in clinical practice. Additionally, economic analysis should be undertaken with data on final outcomes to draw proper conclusions regarding this technology. The use of bone suppression should be

monitored in routine practice and its utility and indications should be determined on the basis of data on final outcomes.

I. Introducción y justificación

El cáncer de pulmón es el más frecuente del mundo, con aproximadamente 1.400.000 nuevos casos al año. Representa el 16,6 % de todos los tumores entre los hombres (965.000) y el 7,6 % entre las mujeres (387.000 casos). Las mayores incidencias se observan en Europa (sobre todo en el Este y en el Sur) y en Norteamérica. En mujeres, las incidencias más elevadas dentro de Europa se registran en los países del Norte.

La relación entre sexos es de 2,5 hombres por cada mujer en el mundo, 3,6 en Europa, y 9 en España. Esto es un reflejo de la baja incidencia del cáncer de pulmón entre las mujeres de nuestro país (probablemente porque se incorporaron más tarde al hábito de fumar).

En España se diagnostican unos 20.000 casos anuales, lo que representa el 18,4 % de los tumores entre los hombres (18.000 casos) y el 3,2 % entre las mujeres (2.000 casos).

La incidencia en España, comparada con el resto del mundo, se puede considerar alta para el sexo masculino (tasa ajustada mundial en 2002: 55,8), sólo superada por los países de Europa del Este y Norteamérica. Su tendencia tiende a estabilizarse desde mediados de los años 90, e incluso desciende desde el año 2000. Sin embargo, en el sexo femenino la incidencia es de las más bajas del mundo (tasa ajustada mundial en 2002: 5,4), aunque desde la mitad de los años 90, es de las que más rápidamente está aumentando, no sólo en Europa, sino en el mundo (a un ritmo estimado del 2,4 % anual).

El factor etiológico fundamental para padecer un cáncer de pulmón es el tabaco, de manera que se ha observado claramente una tendencia descendente en la incidencia (y en la mortalidad) en aquellos países en los que ha disminuido el número de fumadores.

El tipo tumoral más frecuente entre los hombres es el carcinoma escamoso, mientras que en las mujeres es el adenocarcinoma, lo que puede ser un reflejo de los distintos mecanismos de carcinogénesis en ambos sexos.

La mayoría de los casos se diagnostican entre los 55 y los 75 años, con un máximo entre los 65 y los 70, aunque se registran casos desde los 35-40 años.

Este tumor maligno puede crecer de tres maneras:

- **Crecimiento local:** el crecimiento local se produce por invasión en profundidad a través de la pared pulmonar. Puede afectar a estructuras de alrededor, que serán diferentes en función de la localización del tumor en el pulmón (central o periférico, superior o inferior). Puede llegar a afectar al corazón, los grandes vasos, el esófago o los cuerpos vertebrales.
- **Diseminación linfática:** Cuando los tumores están localizados en el tercio medio e inferior de los pulmones se afectan, fundamentalmente, los ganglios del mediastino. Cuando los tumores están situados en el tercio superior, los ganglios más afectados son los supraclaviculares.
- **Diseminación hematológica:** esta diseminación se realiza a través de los vasos sanguíneos, preferentemente hacia el hígado, glándulas suprarrenales, cerebro y huesos.

En la mayor parte de las ocasiones, el cáncer de pulmón se diagnostica cuando los síntomas obligan al paciente a acudir al médico. Debido al hecho de que los síntomas son tardíos, con frecuencia el cáncer de pulmón se diagnostica en etapas avanzadas.

Los **síntomas** dependen de la localización y extensión del tumor. Los más frecuentes son:

- **Tos:** es el síntoma más frecuente. Se produce por irritación bronquial. Con frecuencia se acompaña de expectoración. Es característico de los tumores que se localizan en la zona central de los pulmones. En aquellos pacientes, generalmente fumadores que ya presentaban tos como consecuencia de problemas respiratorios, lo que se produce es un aumento o exacerbación de este síntoma.
- **Hemoptisis o expectoración sanguinolenta:** es un síntoma muy llamativo para el paciente y en muchas ocasiones el que le lleva a acudir al médico.
- **Disnea:** el paciente comienza a notar sensación de falta de aire, que le impide cada vez más realizar cualquier esfuerzo como subir escaleras. Es más frecuente en los tumores localizados en la zona central de los pulmones.
- **Dolor torácico:** el dolor se produce cuando el tumor afecta a la pared torácica o la pleura. Suele ser característico de los tumores situados en la zona más periférica de los pulmones.

Otros síntomas:

- **Disfonía:** en ocasiones el paciente nota cambios en la voz. Este síntoma se produce cuando el tumor se extiende al mediastino, y afecta al nervio recurrente que es el que mueve las cuerdas vocales.
- **Disfagia:** el paciente tiene la sensación de que la comida se le queda detenida en la mitad del tórax. Se produce cuando el tumor o los ganglios afectados comprimen el esófago.
- **Síndrome de Horner:** se produce cuando el tumor afecta a estructuras nerviosas en la parte más alta del tórax. Se caracteriza por la caída del párpado (ptosis palpebral), pupila contraída (miosis) y falta de sudoración en la mitad de la cara correspondiente al pulmón donde se localiza el tumor.

En los casos de enfermedad avanzada el paciente presenta síntomas como: pérdida de apetito, decaimiento general, dolores de huesos, cansancio, debilidad, confusión, mareos o pérdida de peso.

Cualquier otro síntoma puede aparecer como consecuencia de la existencia de metástasis en otros órganos.

Los distintos tipos histológicos tienen diferente evolución natural y, por tanto, como paso previo al tratamiento, es necesario un diagnóstico histológico preciso.

Las principales decisiones con respecto al tratamiento se toman al distinguir claramente los carcinomas de célula pequeña y los que no corresponden a este tipo (subclasificados a su vez en diferentes tipos histológicos).

Las formas más comunes de cáncer de pulmón reciben nombres que dependen de las características de las células de las cuales derivan, distinguiéndose dos grandes grupos:

Carcinomas de células pequeñas o microcíticos: Su nombre deriva del tamaño de sus células. Un 20 % de los cánceres de pulmón son de este tipo. Se localizan preferentemente en la zona central de los pulmones, pudiendo comprimir vasos u órganos localizados en ese nivel (vena cava, etc.). Se caracterizan por su alta agresividad y crecimiento rápido.

Carcinomas no microcíticos: representan el 80 % restante de los cánceres de pulmón. Los tipos más frecuentes son:

- *Carcinoma escamoso o epidermoide:* es la variedad de cáncer broncopulmonar más frecuente en nuestro país, representando el 40 % de los

carcinomas no microcíticos. Suele localizarse en la parte central de los pulmones, y con frecuencia se necrosa en su interior y se asemeja a un absceso. Tiene un crecimiento relativamente lento.

- *Adenocarcinoma*: representa el 30 % de los carcinomas no microcíticos. Es el menos relacionado con el consumo de tabaco, pero aún así es más frecuente en fumadores. Suele aparecer más entre las mujeres y localizarse en zonas más periféricas de los pulmones, por lo que frecuentemente afecta a la pleura y pared torácica. En los últimos años, esta variante histológica ha cobrado especial interés al descubrirse que un subgrupo de pacientes tienen una alteración molecular (mutación del EGFR) que permite que estos pacientes sean tratados con fármacos de diana terapéutica.
- *Carcinoma de células grandes*: se denomina así por el tamaño de las células que lo componen. Es el tipo menos frecuente de los carcinomas broncopulmonares, representando el 10 % de ellos.

Para poder emitir un juicio sobre el pronóstico del enfermo y determinar el tratamiento más adecuado es importante clasificar el tumor, determinar en qué fase se encuentra.

El sistema que con mayor frecuencia se emplea para su clasificación es el TNM, siglas que hacen referencia a tres aspectos del cáncer: la T se refiere al tamaño y localización del tumor, la N a la afectación de los ganglios linfáticos y la M a la afectación o no de otros órganos.

Tumor primario (T):

- T0: no hay signos de un tumor primario.
- TX: cáncer oculto, demostrado en la citología del lavado bronquial pero no radiológicamente ni en la fibrobroncoscopia. Las secreciones broncopulmonares contienen células malignas pero no hay otros datos de la existencia de un cáncer de pulmón.
- TIS: carcinoma in situ.
- T1: tumor menor o igual de 3 cm de dimensión máxima, rodeado por tejido pulmonar o pleura visceral y sin invasión proximal al bronquio lobar en la fibrobroncoscopia.
- T2: tumor mayor de 3 centímetros de dimensión mayor; o tumor de cualquier tamaño que invade la pleura visceral o con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar. En la broncoscopia, la extensión proximal del tumor puede limitarse al bronquio lobar o estar

al menos a 2 cm de la carina. La atelectasia o la neumonitis obstructiva no deben afectar a todo un pulmón.

- T3: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared costal (incluidos los tumores de la cisura superior), diafragma, pleura mediastínica o pericardio; sin afectación del corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales; o un tumor del bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, sin infiltración de la misma. La atelectasia afecta a todo un pulmón. Existe derrame pleural no maligno.
- T4: tumor de cualquier tamaño con infiltración del mediastino o del corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales o carina; o con derrame pleural maligno. Los derrames pleurales no hemáticos ni exudativos y con varios estudios citológicos negativos no se clasifican como malignos con fines de determinación del estadio.

Ganglios linfáticos regionales (N):

- N0: sin metástasis demostrables en los ganglios linfáticos.
- N1: metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales o hiliares ipsilaterales o ambos, incluyendo la extensión directa del tumor.
- N2: metástasis en los ganglios mediastínicos o subcarinales ipsilaterales.
- N3: metástasis en los ganglios: mediastínicos o hiliares contralaterales, escaleno ipsi o contralateral, o supraclaviculares.

Metástasis a distancia (M):

- M0: sin metástasis a distancia conocidas.
- M1: metástasis a distancia presentes, especificando su localización.

En función de estos aspectos, los cánceres de pulmón no microcíticos se agrupan en las siguientes etapas o estadios (ver tabla 1).

Tabla 1. **Estadificación de los cánceres de pulmón no microcíticos.**

Estadificación del cáncer de pulmón		
Estadaje		Criterios
Carcinoma oculto		TX, N0, M0
Estadio 0		TIS, Carcinoma in situ
Estadio I	IA	T1, N0, M0
	IB	T2, N0, M0
Estadio II	IIA	T1, N1, M0
	IIB	T2, N1, M0 o T3, N0, M0
Estadio III	IIIA	T3 (o T1 o T2 con N2), N0, N1 o N2, M0
	IIIB	Cualquier T, N3 (o cualquier N con T4), M0
Estadio IV		Cualquier T, cualquier N o M1

En el caso de los **carcinomas microcíticos**, la clasificación utilizada es:

- *Enfermedad limitada*: cuando el tumor afecta a un hemitórax y ganglios linfáticos regionales (mediastínicos, hiliares y supraclaviculares del mismo lado).
- *Enfermedad diseminada*: cuando la enfermedad sobrepasa estos límites, es decir, afecta al hemitórax contrario y a otros órganos como el hueso, cerebro, hígado, glándulas suprarrenales, o a ganglios linfáticos alejados de la zona del tumor.

En cuanto al pronóstico:

Supervivencia

Según datos publicados (EUROCARE-4), un 10,7 % de los pacientes que sufren un cáncer de pulmón sobreviven más de 5 años. Junto con los tumores de hígado, páncreas y esófago, son los tumores con peor pronóstico, en España y en el resto del mundo, debido tanto a lo agresivo del tumor en sí, como a la dificultad de realizar un diagnóstico precoz.

Se trata de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad.

La supervivencia en España es similar a la media europea. La supervivencia ha mejorado en la última década (6 % para casos diagnosticados entre 1980 y 1985, y 12,4 % para los diagnosticados entre 1990 y 1994), y se espera que esta tendencia continúe.

Mortalidad

El cáncer de pulmón fue la causa de aproximadamente 1.200.000 muertes en todo el mundo en el año 2002, siendo la primera causa de muerte por cáncer entre los hombres (22,3 % del total de fallecimientos por tumores malignos) y la segunda entre las mujeres, tras el cáncer de mama (11,3 % del total de muertes por cáncer). En contraste con lo que sucede entre los hombres, en los que disminuye la mortalidad por cáncer de pulmón en la mayoría de los países occidentales (a la vez que disminuye el número de fumadores), en muchos países europeos y Norteamérica, la mortalidad por cáncer de pulmón femenino ya supera a la del cáncer de mama (USA, UK, Canadá, Dinamarca). Se estima que sin medidas preventivas adecuadas, se alcanzarán los 2.300.000 fallecimientos al año por cáncer de pulmón en el año 2030.

En España fallecen unas 18.000 personas al año por su causa, unos 16.000 hombres (el 27 % de todas las muertes por cáncer y el 8,3 % del total de muertes), y unas 2.000 mujeres (el 6 % de las muertes por cáncer y 1,2 % del total de muertes). Es la primera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino, y la sexta en el femenino.

La mortalidad en España, comparada con el resto del mundo, se puede considerar alta para el sexo masculino (tasa ajustada mundial en 2002: 49,2), solo superada por los países de Europa del Este. Como sucede con la incidencia, su tendencia es a estabilizarse desde mediados de los años 90. En el sexo femenino la mortalidad es de las más bajas del mundo (tasa ajustada mundial en 2002: 4,7), aunque igual que sucede con la incidencia, aumenta rápidamente desde los años 90. En el conjunto de Europa, las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón femenino aumentaron un 16 % en los años 1990-2000 (de 9,6 a 11,2), mientras que en España, en ese mismo periodo aumentaron un 30,5 % (de 3,8 a 4,7), y se estima que continúen aumentando a un ritmo similar.

La edad media al fallecimiento por cáncer de pulmón en España es de 68 años entre los hombres y 66,6 entre las mujeres.

Para diagnosticar el cáncer de pulmón es imprescindible conocer los síntomas por los que el paciente acude a la consulta e investigar si es o no fumador, el tipo de trabajo que realiza, los antecedentes familiares de la enfermedad y los antecedentes personales de otros tumores; es decir, conocer su historia clínica.

El segundo paso es la realización de la exploración física del paciente, buscando signos y síntomas que puedan corresponder a la enfermedad.

Las pruebas más habituales para completar el estudio diagnóstico son las siguientes:

Análisis de sangre y orina: son las primeras pruebas que se realizan. Con ellas se busca conocer el estado general del paciente. Si tiene o no alteraciones de la función renal o hepática.

Radiografía de tórax: es una prueba imprescindible en el diagnóstico del cáncer de pulmón. La aparición de nódulos o manchas en el pulmón, cambios en el mediastino, o derrames pleurales son algunos signos sugestivos de la enfermedad.

Citología de esputo: consiste en analizar en el microscopio el tipo de células que existen en el esputo del paciente. Para ello se tienen que recoger a primera hora de la mañana tres muestras. La eficacia de esta prueba depende sobre todo del tamaño del tumor y de su proximidad a los bronquios principales.

Broncoscopia o fibrobroncoscopia: se utiliza para examinar la tráquea y los bronquios directamente desde el interior de los mismos. Se realiza mediante la introducción de un tubo flexible llamado broncoscopio en las vías respiratorias. El interior del tubo contiene fibra óptica que permite a los especialistas visualizar todo el recorrido desde un monitor de televisión. Tiene además un mecanismo que permite tomar muestras de las lesiones sospechosas, para posteriormente analizarlas en el microscopio. En otras ocasiones, cuando las lesiones no son visibles, a través del broncoscopio se introducen líquidos para lavar la zona y una vez aspirados se analizan en el microscopio las células que contienen.

Para la realización de esta prueba el paciente debe estar en ayunas. El neumólogo, antes de introducir el broncoscopio debe anestesiarse la zona de la garganta, laringe, tráquea y bronquios. La broncoscopia también aporta información sobre el lugar donde asienta el tumor, las estructuras que afecta, etc., datos interesantes para planificar algunos tratamientos.

Punción con aguja fina: consiste en obtener células de la lesión mediante la realización de una punción torácica con aguja fina, generalmente bajo control de una tomografía computerizada (TC). Esta técnica se utiliza cuando el tumor se halla en una zona periférica del tórax a la que es difícil acceder mediante la broncoscopia. En ocasiones puede producirse un neumotórax .

Una vez que se ha diagnosticado la lesión en el pulmón, es preciso determinar la extensión tanto local como a distancia de la enfermedad. Para ello, existen una serie de pruebas que completen el estudio:

Escáner o TC (Tomografía Computerizada):

En el cáncer de pulmón se realiza a nivel torácico, abdominal y/o craneal.

- **TC Torácico:** tiene la ventaja de detectar alteraciones no visibles en la radiografía de tórax y aportar información sobre la situación del mediastino (afectación de ganglios), invasión de la pared torácica o existencia de derrames pleurales.
- **TC Abdominal:** se realiza para estudiar la extensión de la enfermedad a órganos como hígado o glándulas suprarrenales.
- **TC Craneal:** se utiliza para determinar la existencia de posibles metástasis cerebrales (en pacientes en los que se sospecha su presencia).

Gammagrafía ósea: es una prueba utilizada para valorar la existencia o no de metástasis óseas, es decir la afectación del hueso por células tumorales. Consiste en la inyección intravenosa de un isótopo que se fija en el hueso. Las zonas de hueso que tienen afectación tumoral captan más cantidad de isótopos y se visualizan como zonas más oscuras.

Tomografía por emisión de positrones (PET): capaz de detectar lesiones no visibles por otros medios. Consiste en introducir un isótopo con glucosa que es captado con mayor avidez por las células tumorales que por las células normales, por lo que las lesiones tumorales aparecen como zonas más marcadas.

Espirometría: consiste en valorar la capacidad pulmonar del paciente. Permite cuantificar parámetros que permitan saber si puede someterse a una cirugía (extirpando parte o totalmente un pulmón) sin riesgo.

Desafortunadamente, la presencia de hueso y la amplia gama de escalas de grises (aire, corazón, hueso, etc) en una radiografía de tórax pueden perjudicar la detección y caracterización de la patología pudiendo llegar a perder la detección de entre un 10 y un 50 % de las lesiones tumorales.

Los tumores en áreas cubiertas por otras estructuras, tales como el corazón, el diafragma y huesos, se pierden con frecuencia, así como lesiones hiliares que se cruzan con una arteria principal. **La tecnología radiológica de supresión de hueso para la detección del cáncer de pulmón** produce una imagen de los tejidos blandos del pecho mediante la supresión de las costillas y las clavículas supuestamente mejorando la claridad y la ayuda en la detección de lesiones oscurecidas por tales estructuras.

Esta tecnología suprime el hueso en imágenes de rayos X de tórax utilizando un algoritmo de software avanzado de procesamiento de imágenes acompañado de un patrón de reconocimiento.

El proceso comienza por la normalización de la imagen de tal manera que todas las variables de adquisición son compatibles con un formato estándar. Estas variables incluyen la gama de escala de grises, tamaño de píxel, la imagen, contraste, nitidez e incluso el ruido de adquisición.

Teniendo en cuenta que el interés primario en la radiografía de tórax es el campo de pulmón, esta tecnología se ha diseñado para suprimir el hueso sólo dentro de esta región mediante la detección de la parte exterior de la caja torácica dentro de la imagen.

La figura 1 proporciona un ejemplo de una caja torácica segmentada. Siguiendo este paso, se establece una línea debajo del diafragma que separa los pulmones de la zona abdominal. Cualquier estructura ósea por debajo de esta línea no se suprimirá.

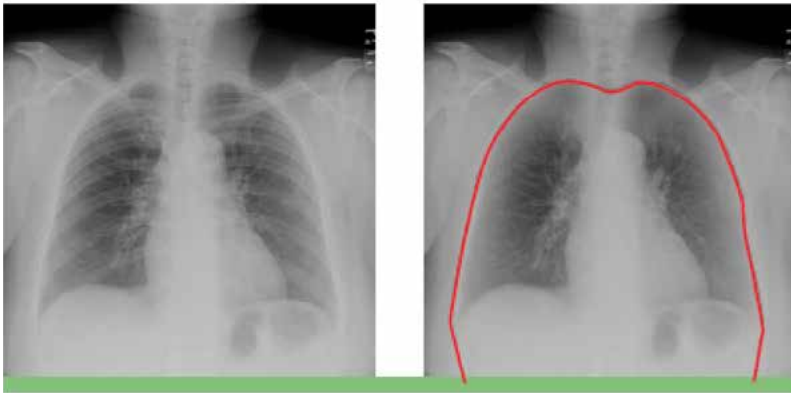


Figura 1. Ejemplo de Supresión de hueso

Con una estimación de la imagen del hueso, la escala adecuada y ajustado para el uso de alta resolución, la imagen de los tejidos blandos se forma restando la imagen del hueso a la imagen radiológica normalizada obtenida. Después se restauran algunas de las características de adquisición de los originales y se muestra la imagen resultante con la parte ósea suprimida.

II. Objetivos

Valorar la efectividad, seguridad e indicaciones de la tecnología radiológica de supresión de hueso para la detección de cáncer de pulmón.

III. Metodología

Fuentes de información y estrategia de búsqueda bibliográfica

El proceso se inició mediante una petición de búsqueda en la agencia de evaluación internacional ECRI Institute, a partir de la cual se estableció la búsqueda definitiva de información para la revisión.

Para completar la identificación de estudios proporcionados en la respuesta de ECRI Institute se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos de literatura médica:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: Cochrane Library (Wiley) y Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases que incluye HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness).
- Bases de datos generales: Medline (PubMed) y Embase (OVID).

La estrategia incluyó, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y controlado: *lung neoplasms*, *bone supression* y *radiography*. Se establecieron alertas de las búsquedas para la identificación de nuevos estudios hasta la fecha de edición definitiva del informe.

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos siguiendo la siguiente estructura:

#1 "Lung Neoplasms"[Mesh]

#2 (lung*[Title/Abstract] OR pulmonary[Title/Abstract]) AND (neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract])

#3 #1 OR #2

#4 "bone supression"[Title/Abstract]

#5 "Radiography"[Mesh] OR "radiography" [Subheading]

#6 radiograph*[Title/Abstract] OR x-ray[Title/Abstract] OR x-rays[Title/Abstract] OR "x ray"[Title/Abstract]

De igual forma, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios que no se recuperaron en las búsquedas automatizadas.

La estrategia detallada se puede encontrar en los anexos (ver anexo IX.1.).

Calidad metodológica de los estudios

La calidad metodológica de los estudios se evaluó utilizando las Fichas de Lectura Crítica (FLC 2.0), desarrolladas por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba (López de Argumedo et al., 2006)

Los parámetros tenidos en cuenta para valorar la calidad de los estudios e identificación de posibles sesgos empleando las FLC 2.0 fueron los siguientes:

1. Pregunta de investigación: se analiza si el artículo incluye una definición adecuada de la pregunta de investigación: población y enfermedad/intervención a estudio, y efectos a evaluar.
2. Método: se valora si el estudio incluye: a) una adecuada selección de participantes; b) descripción y valoración de la(s) intervención(es) y c) descripción y valoración de las variables evaluadas y escalas empleadas; d) seguimiento realizado y e) pérdidas recogidas.
3. Resultados: valora si se describen adecuadamente los resultados de la variable de resultado principal y de las secundarias, así como la magnitud del efecto y las técnicas para medir los efectos.
4. Conclusiones: se tiene en cuenta si las conclusiones obtenidas en la revisión son apropiadas y útiles y si éstas se basan en los resultados obtenidos.
5. Conflicto de intereses: se analiza si se menciona la fuente de financiación o la existencia/ausencia de posibles conflicto de intereses.
6. Validez externa: considera si los resultados pueden ser generalizables a la población y contexto que interesa.

Las FLC 2.0 (www.lecturacritica.com) han sido diseñadas para realizar la lectura crítica de distintos tipos de estudios epidemiológicos y permite valorar la calidad de la información clasificándola como: alta, media o baja.

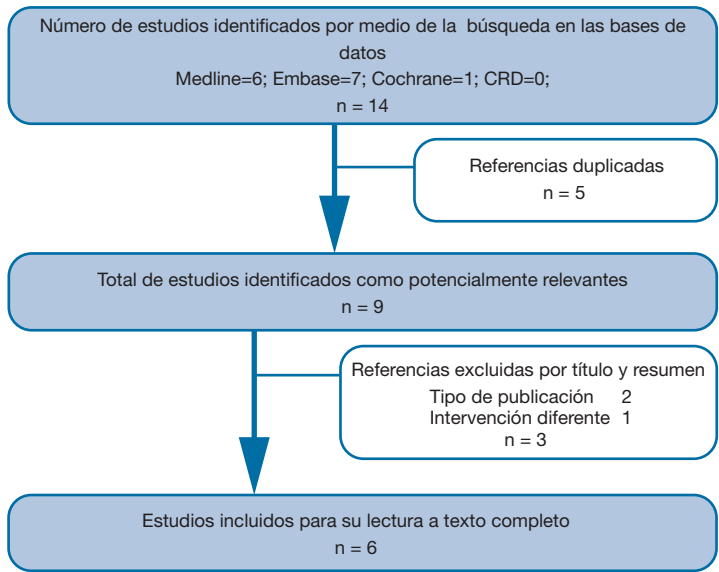


Figura 2. Diagrama de selección de estudios sobre la base de la búsqueda bibliográfica

IV. Resultados

IV.1. Resultados de la búsqueda

Tras la lectura de abstracts y cotejos por parte de dos investigadores de manera individual y la resolución de las discrepancias por un tercero se seleccionaron 3 ensayos clínicos (Freedman et al., 2011; Szucs-Farkas et al., 2013; Miyoshi et al., 2017) y 3 estudios de cohortes (Kashani et al., 2010; Oda et al., 2010; Li et al., 2011).

IV.1.1. Resumen de los resultados

Ensayos clínicos

El estudio de Freedman et al., 2011 refiere que la sensibilidad para la detección del cáncer aumenta significativamente cuando la lectura se ayuda con el software. De la misma manera, la especificidad decrece significativamente. Por el contrario, el estudio presenta una serie de limitaciones entre las que destaca que el tamaño de la muestra no es suficiente para medir la significación de los subgrupos, los resultados no son generalizables para la población candidata a las pruebas referidas y la frecuencia de la enfermedad en el conjunto de radiografías de prueba es más alto que en la práctica habitual.

Según Szucs-Farkas et al., 2013, se argumenta una mejoría en la tasa de detección de lesiones en las lecturas apoyadas por software, aumentando la sensibilidad. En este caso también hay limitaciones ya que los lectores de la radiografías estaban más habituados a leer pruebas utilizando la tecnología de sustracción de energía siendo su nivel de experiencia no homogéneo. Igualmente los grupos de pacientes que se comparaban no eran homogéneos.

Miyoshi et al., 2017 describen una mejora significativa de las curvas de rendimiento diagnóstico cuando se utiliza el software. En este estudio no se incluyen imágenes laterales que sí son más comunes en la práctica clínica habitual. Además, en las imágenes aparece una alta frecuencia de nódulos, lo cual puede provocar que el rendimiento del observador en la detección de dichos nódulos se vea afectada.

Estudios de cohortes

El estudio de Kashani et al., 2010 detalla una mejora no significativa de las curvas de diagnóstico cuando se utiliza el software, el análisis de subgrupos indica ventajas significativas en el caso de utilización del software y parece proporcionar un diagnóstico más definitivo. Por el contrario, los sujetos del estudio fueron reclutados de una población sospechosa de cáncer de pulmón y además el tamaño muestral es limitado con un número relativamente pequeño de casos disponibles para el análisis de subconjuntos.

Li et al., 2011 describen una mejora del rendimiento de los profesionales de radiología para la detección de pequeños cánceres de pulmón cuando se utiliza el software. Los casos utilizados en el estudio se encuentran bajo condiciones controladas y la forma de presentar los casos frente a los observadores puede ofrecer resultados más satisfactorios en favor de la tecnología comparada (sin supresión).

Según Oda et al., 2010 también se refiere una mejora de los resultados de las curvas de diagnóstico cuando se utiliza la supresión, y se describen diferencias significativas y no significativas en función del tipo de los nódulos observados. En este caso también el número de pacientes es pequeño y la experiencia de los observadores no es muy elevada.

En resumen, la evidencia que compara la eficacia y efectividad de los programas de supresión de hueso frente a las radiografías tradicionales, es escasa y de calidad limitada, si bien sugiere unos mejores resultados utilizando las técnicas informáticas, sobre todo en lo que respecta a la sensibilidad que no tanto a la especificidad.

Tablas de evidencia ensayos

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Freedman 2011	<p>Diseño: EC, NCT00906789 ciego retrospectivo.</p> <p>Objetivos: Demostrar la posible superioridad en el desempeño de un radiólogo que tiene la tarea de detectar nódulos procesables ayudado por el algoritmo de supresión ósea y visualización de tejidos blandos de un nuevo programa de software que produce una imagen modificada suprimiendo las costillas y clavículas, filtrando el ruido y ecualizando el contraste en el área de los pulmones.</p> <p>Periodo de realización: 2009-2010</p>	<p>Número de participantes / grupo: Imágenes de 368 pacientes con o sin nódulos pulmonares.</p> <p>Características de los participantes: 246 benignos (113 hombres, 133 mujeres) y 122 cáncer (68 hombres, 54 mujeres).</p>	<p>Intervención grupo experimental: Software de imagen de supresión de hueso con radiografía torácica convencional.</p> <p>15 radiólogos interpretan una lista aleatoria de imágenes.</p> <p>Intervención grupo control: Radiografía torácica convencional.</p> <p>Periodo de seguimiento: Ns/No aplicable.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Ns/No aplicable.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Ns/No aplicable.</p> <p>Efectos adversos: No.</p> <p>La sensibilidad para la detección del cáncer aumenta significativamente cuando la lectura se ayuda con el software, en 49.5 % frente al 66.3 %. Y la especificidad decrece significativamente del 96.1 al 91.8 %. El 74 % de las detecciones apoyadas en el software ocurrieron en cánceres con al menos un 70 % de solapamiento entre el hueso y el nódulo.</p>	<p>Aumento significativo en la detección de cáncer de pulmón y nódulos benignos utilizando el software de visualización.</p>	<p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El entorno de prueba limita en gran medida las interrupciones a menudos vistas en la práctica clínica. - La frecuencia de la enfermedad en el conjunto de radiografías de prueba es sustancialmente más alto que el que se vería en la práctica clínica. - Los estudios utilizados eran colecciones de casos individuales y no representan directamente los estudios que se puedan generalizar a una población. - El tamaño de muestra no fue suficiente para medir la significación de subgrupos. 	Media / Baja.

.../...

.../....

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Szucs-Farkas 2012</p>	<p>Diseño: EC, aleatorio retrospectivo.</p> <p>Objetivos: comparar el efecto de la sustracción de energía dual y el software de supresión ósea solo y en combinación con la detección asistida por ordenador en el rendimiento de los observadores en la detección de nódulos pulmonares.</p> <p>Período de realización: 01/2005 - 08/2008</p>	<p>Número de participantes / grupo: 72/71</p> <p>Características de los participantes: 101 pacientes (31 mujeres; 70 hombres) de edad 64,6 ± 10,8 grupo de control de 42 pacientes sanos (12 mujeres; 30 hombres) de edad 54,6 ± 15,9</p>	<p>Intervención grupo experimental: a) lectura RX original. b) lectura de imagen de tejido blanco tras sustracción de energía dual. c) RX original + tomografía computerizada. d) lectura de imagen de tejido blanco tras sustracción de energía dual + tomografía computerizada.</p> <p>Las imágenes fueron interpretadas por 3 radiólogos independientes en orden aleatorio.</p> <p>Intervención grupo control: a) lectura RX original. b) lectura de imagen de tejido blanco tras aplicación de software de supresión de hueso. c) RX original + tomografía computerizada. d) lectura de imagen de tejido blanco tras aplicación de software de supresión de hueso + tomografía computerizada.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Ns/No aplicable. Efectos adversos: No. DES solo o CAD (detección ayudada por ordenador) solo mejoraron la tasa de detección en comparación radiografía convencional. La combinación de supresión de hueso y CAD proporcionó la mayor sensibilidad (51,6 %), mientras que la radiografía de tórax convencional proporcionó la sensibilidad más baja (46,9 %). DES* y supresión de hueso han proporcionado similares valores de falsos positivos. Hasta un 22,9 % de las lesiones fueron encontradas solamente por el programa de CAD**.</p>	<p>La supresión electrónica de hueso proporciona tasas de detección similares para los nódulos pulmonares a la sustracción clásica de energía dual. La detección con ayuda informática exclusivamente o en combinación con la supresión ósea electrónica puede aumentar significativamente la sensibilidad.</p>	<p>Limitaciones: - Las imágenes se mostraron a los lectores de forma predefinida, no aleatorizadas, causando un inevitable sesgo. - Los lectores estaban más familiarizados con la tecnología de sustracción de energía. - Únicamente se han utilizado imágenes de RX PA. En la rutina clínica, radiografías de vista lateral pueden ayudara distinguir entre los verdaderos hallazgos y artefactos de sobreproyección y pueden mejorar la confianza de observadores. - El número de las lesiones utilizadas en el estudio fue bastante baja. - Los nódulos calcificados no eran excluidos del análisis por ser coherentes con el paciente colectivo en la rutina clínica.</p>	<p>Media.</p>

* Supresión de energía dual.

** Detección ayudada por software.

.../....

.../...

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Miyoshi, 2017	Diseño: Ensayo aleatorizado. Objetivos: Evaluar la efectividad del software de supresión de hueso en la detección de nódulos pulmonares en radiografías torácicas, en relación a la localización de los nódulos y experiencia del observador. Periodo de realización: Las radiografías de tórax fueron tomadas durante un periodo de 4 años (no especifica cuales).	Número de participantes / grupo: 80 pacientes (40 con presencia de nódulo entre 8 y 30 mm y 40 sin presencia de nódulo). Características de los participantes: Pacientes sin lesión nodular: -edad 59 (30-84). -30 hombres y 10 mujeres. Pacientes con lesión nodular: -edad 66 (36-86). -24 hombres y 16 mujeres.	Periodo de seguimiento: Ns/No aplicable. Pérdidas post aleatorización: Ns/No aplicable. Intervención grupo experimental: 20 observadores interpretan independientemente tanto imágenes con lesión nodular como sin ella. Inicialmente analizan las Rx PA y una vez evaluada la misma se aplica el software de supresión de hueso. Intervención grupo control: Las imágenes de control son interpretadas también por los mismos observadores. Cada observador recibe aleatoriamente las mismas. Periodo de seguimiento: Ns/No aplicable.	Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): El AUC promedio para todos los observadores mejora significativamente de 0.867 a 0.900 (P = 0.004) con el uso del Software BSI. Efectos adversos: No.	El software de procesamiento de imágenes BSI no requiere equipo especializado y se demuestra que mejora significativamente la eficacia de detección de nódulos pulmonares en CXR, especialmente en observadores con experiencia limitada.	Este estudio tiene varias limitaciones: - Las imágenes laterales no se han incluido en el mismo porque el software BSI no era aplicable para las mismas. Estas imágenes laterales son comunes en la clínica normal. - No se confirmó la ausencia de nódulos pulmonares en el control de imágenes por TC, aunque múltiples radiólogos lo confirmaron por Rx.	Media / Baja.

.../...

.../...

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
			Pérdidas post aleatorización: Ns/No aplicable.			<ul style="list-style-type: none">- Nódulos localizados sobre el hilo, el área retrocardíaca, o el área de retroclatragma fueron excluidos en este estudio. En estas áreas, el software BSI no era aplicable, y estudios previos también demostraron que, en estas áreas BSI no proporciona ninguna ayuda.- La frecuencia considerablemente alta de nódulos de pulmón en las radiografías utilizadas en este estudio puede tener afectación en el rendimiento del observador en la detección de nódulos.	

Tablas de evidencia estudios de cohortes

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Kashani, 2009</p>	<p>Diseño: Cohorte de 129 pacientes.</p> <p>Objetivos: Evaluar el rendimiento de un prototipo experimental de sistema de imagenología de tórax de doble energía en comparación con la radiografía digital en la detección y caracterización de lesiones pulmonares mediante curvas ROC.</p> <p>Periodo de realización: No consta.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 5 grupos. En este caso se toman los pacientes del grupo 1. 129 pacientes.</p> <p>Características cohorte expuesta: 129 casos (60 hombres y 49 mujeres) con edad media de 64,8 (25-90) con un grosor de pecho que varía entre 16,7-31,7 cm (24-4) medido entre xifoides y T9.</p> <p>Características cohorte no expuesta: No.</p>	<p>Factor de exposición: Ns/No aplicable.</p> <p>Tipo de comparación: Se adquirieron imágenes DR (convencional) y DE de cada paciente (vista posteroanterior) antes de la biopsia. Cada imagen DE se descompuso en tres componentes por sustracción logarítmica con técnicas optimizadas de reducción de ruido. Las pruebas ROC fueron realizadas para evaluar el rendimiento diagnóstico de las imágenes DR en comparación con DE para la detección de nódulos.</p> <p>Periodo de seguimiento: No. Pérdidas: nº / grupo: Ns/No aplicable.</p>	<p>El AUC para imágenes DE fue superior al DR para tres de cinco evaluadores, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las dos modalidades exhibieron diferencia estadísticamente significativa en general con una especificidad de 90 %.</p> <p>El análisis de los subgrupos indica ventajas significativas para la opción del software en el caso de nódulos cuyo diámetro es inferior a 1 cm. La misma proporciona un diagnóstico diferencial clínicamente significado en aproximadamente un tercio de los pacientes. También parece proporcionar un diagnóstico más definitivo que presumiblemente se traduce en aumentar la confianza.</p>	<p>Mejora de la caracterización de los márgenes de la lesión. Mejoría significativa en el rendimiento diagnóstico para subgrupos específicos, como lesiones pulmonares subcentimétricos y lesiones en el lóbulo superior derecho, cada uno de los cuales es un factor potencialmente importante en la detección de las primeras etapas de malignidad.</p>	<p>Limitaciones: - Los sujetos del estudio fueron reclutados de una población sospechosa de cáncer de pulmón. - Los observadores eran todos conscientes de la modalidad que estaban evaluando durante el estudio (debido a las características específicas de cada modalidad) y el uso de imágenes de medio pecho, aunque necesarias para los propósitos de este estudio, es una distorsión del patrón de lectura clínica habitual utilizado por los profesionales de radiología torácica. - Los números relativamente pequeños de casos disponibles para el análisis de subconjuntos retrospectivos podría haber limitado la capacidad de este estudio para distinguir diferencias entre las imágenes DE y DR. Además, aunque el estudio fue diseñado como un ensayo prospectivo, la estratificación se realizó a posteriori y, por lo tanto, fue retrospectivo.</p>	<p>Media / baja.</p>

.../...

.../...

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Li, 2011</p>	<p>Diseño: Cohortes retrospectivo.</p> <p>Objetivos: Determinar si el uso de imágenes de supresión ósea junto con una radiografía estándar, podría mejorar el rendimiento de los profesionales de radiología para la detección de pequeños cánceres de pulmón en comparación con el uso de radiografías de tórax estándar únicamente y si las imágenes de supresión ósea proporcionarían precisión equivalente al de la supresión de energía dual (DES).</p> <p>Periodo de realización: 01/2004 - 09/2008</p>	<p>Número de participantes / grupo: 50 pacientes grupo experimental, 30 pacientes control.</p> <p>Características cohorte expuesta: 50 pacientes: -22 hombres y 28 mujeres. -media edad hombres 74 - media edad mujeres 67 - rango edad 44-98, 55 nódulos.</p> <p>Características cohorte no expuesta: 30 pacientes: -15 hombres y 15 mujeres. -media edad hombres 62 - media edad mujeres 58 - rango edad 37-79 sin nódulos (confirmado según los mismos criterios que grupo expuesto).</p>	<p>Factor de exposición: Procesamiento de imágenes radiográficas mediante programa informático de supresión de hueso.</p> <p>Tipo de Comparación: Confirmación de localización nodular en ambos grupos.</p> <p>Periodo de seguimiento: Ns/No aplicable.</p> <p>Perdidas: n° / grupo: Ns/No aplicable.</p>	<p>La magnitud y significación de las diferencias entre las tres combinaciones de imágenes junto con los resultados negativos de la presentación secuencial de imágenes idénticas justifica la validación del enfoque del estudio.</p>	<p>Debido a que las imágenes de supresión de hueso están optimizadas para opacidades nodulares, no se estima el reemplazo de radiografía estándar en otras aplicaciones, aunque puede llegar a ser beneficioso para la ampliación de la visualización de una más amplia gama de opacidades focales. Las imágenes de supresión de hueso tampoco suplantarían al DES en aquellas situaciones donde se usa DES actualmente. Sin embargo, para la gran mayoría de radiografías de tórax digitales que se obtienen sin supresión de energía, parece probable que la supresión de hueso podría ser beneficiosa.</p>	<p>Limitaciones: -Uso de casos bajo condiciones controladas. -Presentación secuencial de casos ante los observadores basado en la suposición de que alguna de las situaciones a estudio puede ofrecer mejores resultados.</p>	<p>Media.</p>

.../...

.../...

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita abreviada: Oda, 2010	Diseño: Cohortes retrospectivo. Objetivos: Investigar el efecto de una técnica de doble exposición de supresión de energía dual (DES) sobre el rendimiento diagnóstico de los profesionales radiólogos que detectan pequeños nódulos pulmonares en radiografías de tórax.	Número de participantes / grupo: 26 para grupo expuesto y 15 para control. Características cohorte expuesta: - 11 hombres y 15 mujeres - rango de edad 40-85. Media 62.9. Características cohorte no expuesta: - 11 hombres y 4 mujeres - rango de edad 48-64. Media 55.5.	Factor de exposición: Procesamiento de imágenes radiográficas mediante programa informático de supresión de hueso. 8 radiólogos interpretan las imágenes. Tipo de Comparación: Si. Periodo de seguimiento: Ns/No aplicable. Perdidas: n° / grupo: Ns/No aplicable.	Los valores de AUC para todos los observadores eran más altos con que sin imágenes DES*. Se muestran tanto diferencias significativas como no significativas dependiendo del tipo de nódulos que se observan en las diferentes imágenes.	Aunque la radiografía DES proporciona la más alta precisión, el uso del software de supresión en combinación con una radiografía estandar puede mejorar significativamente la detección de pequeños cánceres nodulares en comparación con el uso de radiografías estandar únicamente. La técnica DES combinada con las radiografías de tórax originales mejora significativamente el diagnóstico en la detección de pequeños nódulos pulmonares pudiéndose reducir la cantidad de nódulos pulmonares que se pierden en la práctica clínica de rutina. Esta técnica puede ser utilizada de forma rutinaria para obtener el máximo beneficio.	- Número relativamente pequeño de pacientes. - La experiencia de los observadores en interpretación de radiografías de tórax no fue evaluada. - Puede ser necesario aclarar la utilidad del DES entre observadores con diferentes niveles de experiencia. - El efecto de esta técnica sobre la eficacia de la detección de nódulos pulmonares con calcificación no fue evaluado.	Media.

* Supresión de energía dual.

V. Discusión

Las técnicas de imagen son cruciales en la determinación de la localización y tamaño de las lesiones en diferentes localizaciones anatómicas. En el caso de las patologías oncológicas y más concretamente en el caso del cáncer de pulmón, son técnicas ampliamente utilizadas en la rutina habitual y que combinan diferentes tipos o modos de detección, entre los que destacan las técnicas que emplean rayos X (Miyoshi et al., 2017).

Estructuras óseas, como costillas y clavículas, a menudo se superponen y ocultan lesiones nodulares pulmonares en las radiografías convencionales dificultando la detección de tumores pudiendo resultar ésta una causa importante de pérdidas de detección de este tipo de neoplasias (Tanaka et al., 2015).

Se han desarrollado varias técnicas de procesamiento de imágenes que suprimen estructuras óseas, entre ellas, las imágenes de DES (supresión de energía dual) que requieren un equipo especializado y conllevan el riesgo potencial de un pequeño aumento en la exposición a la radiación. Este tipo de procesamiento puede incidir en las dosis de radiación empleadas y deben de valorarse dentro de la gestión completa de la patología y las dosis máximas permitidas por paciente. En cuanto a las imágenes de BSI (imágenes de supresión de hueso) se trata de un procesamiento de imágenes mediante software que suprime las estructuras óseas que aparecen en las radiografías sin requerir equipos especializados.

En el sistema BSI las imágenes son estimadas por un algoritmo de aprendizaje automático produciendo un procesado de imágenes similares a las obtenidas a través de dispositivos DES.

La efectividad del software BSI en las áreas estudiadas puede explicar la mejora en los resultados experimentados en los observadores con menor experiencia, sin embargo puede suponer un problema relacionado con la adquisición competencial de los profesionales determinada por la confianza en el software por encima de la lectura continua y el refinamiento diagnóstico.

Por todo ello, cabría diferenciar entre el incremento del contraste por la radiación y en la eliminación de ruido por el software de supresión de hueso. Por un lado, y tal y como se ha referido anteriormente, se determina un incremento de la radiación (no desdeñable pero dentro de los parámetros permitidos) y por el otro lado una mejora en la visualización e

incluso en la lectura automatizada. Esta última, sin embargo, y de acuerdo a la literatura recuperada, no sustituye al juicio clínico especializado ya que no se demuestra que la lectura automatizada sea superior a la lectura por especialista formado. Esto no es óbice para que a futuro pueda considerarse, especialmente en aquellos entornos en los que el acceso a especialista formado sea difícil, igualmente tanto la adquisición de imagen mejorada como la posibilidad de enviarla para valoración en los casos de lecturas centralizadas siguiendo programas de telemedicina adecuadamente estructurados.

El aumento de la tasa de detección de nódulos se corresponde también con un mayor número de resultados falsos positivos, fenómeno que es conocido y que se corresponde con un cambio al informar de los criterios de detección, es decir, los observadores marcan menos áreas sospechosas como nódulos en las imágenes mejoradas, lo que resulta en un mayor número de ambos, tanto verdaderos positivos como falsos positivos. Esto puede incidir en los costes, sin embargo no se han encontrado estudios que valoren el coste-efectividad de la comparación de técnicas. Algunos autores (Szucs-Farkas et al., 2013; Miyoshi et al., 2017) inciden que la técnica es coste-efectiva, aunque no realizan ningún análisis ni aportan datos que corroboren dicho hecho.

Si el énfasis está en la cantidad de lesiones detectadas, ambas, DES y BSI, pueden ser consideradas porque parecen ayudar a detectar más nódulos pulmonares, especialmente cuando BSI se combina con CAD (detección ayudada por software).

Las soluciones de software que suprimen los huesos en las radiografías de tórax convencionales son prometedoras a futuro, sobre todo a la hora de detectar más nódulos pulmonares minimizando o eliminando la sobreproyección de las estructuras óseas. Sin embargo, las evidencias actuales no son concluyentes.

Aspectos organizativos

Los flujos de pacientes y profesionales parecen ser similares a los del TAC convencional (sin software de apoyo), sin embargo se pueden incrementar los tiempos necesarios de lectura. La literatura recuperada no describe un incremento del tiempo de procesamiento.

En cuanto a la formación, la evidencia recuperada muestra que el personal no requiere formación adicional, sin embargo la implementación

de este tipo de tecnologías puede interferir en la adquisición competencial necesaria por parte de los profesionales de radiología.

Igualmente, la implementación de la tecnología puede requerir la centralización de los diagnósticos de cáncer de pulmón en aparatos que contengan el software necesario y ayuden a reducir tanto los falsos positivos como los falsos negativos, mejorando por tanto la eficiencia en el diagnóstico.

El impacto por la adquisición de la tecnología está estimado en 5.000 \$ aunque no es desdeñable la reducción de los costes por falsos positivos o falsos negativos por lo que sería necesario realizar un estudio económico para realizar una estimación más adecuada. No se requiere una inversión adicional en espacios.

Surgen asimismo nuevas oportunidades organizativas tales como la posibilidad de centralizar determinadas localizaciones y de agilizar la lectura y el análisis, mediante la telemedicina y la automatización. Sin embargo, dichas opciones deben ser valoradas y evidenciadas en su efectividad y eficiencia de manera adecuada.

Sería de interés establecer criterios e indicaciones de uso del software ya que no se ha encontrado en la literatura evidencia de calidad que permita establecer conclusiones sobre los análisis de subgrupos. La determinación debiera basarse en criterios explícitos con una regla de predicción definida.

Finalmente, sería necesario realizar comparaciones sobre la base de la experiencia y competencia previa de los profesionales que parece ser determinante tanto en la sensibilidad como en la especificidad y que no se refleja o analiza adecuadamente en los estudios recuperados.

VI. Conclusiones

- El valor de las tecnologías sanitarias diagnósticas se relaciona inicialmente con su sensibilidad y especificidad, pero indudablemente lo que se muestra trascendente es cuáles son los resultados en salud finales tras el diagnóstico y derivados de la gestión de los pacientes tras resultado positivo o negativo.
- Otro dato a tener en cuenta es la existencia de falsos negativos y falsos positivos, especialmente si están ligados a patologías en las cuales las pruebas de confirmación son cruentas o las terapias o manejos asociados a los mismos suponen un alto riesgo para el paciente; o cuando el infra-diagnóstico o la no detección supone un empeoramiento de la patología que conduce a que se detecte en fases posteriores cuando la curación es ciertamente más compleja.
- La evidencia recuperada parece demostrar que la supresión de hueso aporta valor en el diagnóstico de lesiones susceptibles de ser catalogadas como tumorales. Sin embargo el valor de la tecnología no está suficientemente demostrado y serían necesarios estudios que pudieran determinar la veracidad de estas aseveraciones.
- Los estudios recuperados se realizan en un número bajo de pacientes, lo cual no permite establecer conclusiones definitivas con respecto al valor diagnóstico de las mismas e indudablemente menos sobre los resultados finales en salud.
- La demostración de la certidumbre de que las imágenes obtenidas con la tecnología se corresponden con lesiones malignas o susceptibles de malignizar no es completa en varias de las tipologías de tumores pulmonares.
- Aunque la mejora de la imagen y, por tanto, de la posibilidad de determinar lesiones que determinen la localización de una patología parece cierta, sin embargo, se comprueba que la detección de lesiones es observador dependiente, por lo que la adquisición competencial del radiólogo se sigue mostrando como un elemento crucial en el diagnóstico correcto.

VII. Recomendaciones

- Son necesarios estudios multicéntricos, randomizados de pruebas diagnósticas bien diseñados para establecer las indicaciones y adecuación de ésta tecnología.
- Es necesario esperar a la publicación de resultados de este tipo de estudios para poder establecer unas recomendaciones por localizaciones anatómicas o tipos de tumor que permitan su implementación en la práctica clínica habitual.
- Igualmente, y sobre la base de los estudios anteriores, sería de interés evaluar el coste-efectividad de la tecnología desde el análisis de resultados finales.
- Es una tecnología candidata a ser monitorizada.

VIII. Referencias

Baker AH, Watt J, Huang CK, Gerstenfeld LC, Schlezinger JJ. Tributyltin Engages Multiple Nuclear Receptor Pathways and Suppresses Osteogenesis in Bone Marrow Multipotent Stromal Cells. *Chem Res Toxicol*. 2015 Jun 15; 28(6): 1156-66.

Blaffert T, Wiemker R, Lin ZMS. Bone suppression in CT angiography data by region-based multi-resolution segmentation. *Proc. SPIE 5032, Medical Imaging 2003: Image Processing*, (15 May 2003).

Chen S, Suzuki K. Bone Suppression in Chest Radiographs by Means of Anatomically Specific Multiple Massive-Training ANNs. 2012 21st International Conference on Pattern Recognition (Icpr 2012) 2012;17-20.

Cieszynski T, Idzikowski A. Electric and spectral characteristics of some stainless steel surgical implants. *Mater Med Pol*. 1974 Jan-Mar; 6(1):20-3.

Cuisenaire O, Virmani S, Olszewski ME, Ardon R. Fully automated segmentation of carotid and vertebral arteries from contrast enhanced CTA. *Proc. SPIE 6914, Medical Imaging 2008: Image Processing*, 69143R (11 March 2008).

Ebner L, Butikofer Y, Ott D, Huber A, Landau J, Roos JE, et al. Lung nodule detection by microdose CT versus chest radiography (standard and dual-energy subtracted). *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Apr; 204(4):727-35.

ECRI Institute. Bone Suppression Imaging for Diagnosing Lung Cancer. Plymouth Meeting (PA): ECRI Institute; 2014 May 20. (Custom Rapid responses).

Egawa S, Tsukiyama I, Akine Y, Kajiura Y, Ogino T. Suppression of bony growth of the orbit after radiotherapy for retinoblastoma. *Radiat Med*. 1987 Nov-Dec; 5(6): 207-11.

Ewang-Emukowhate M, Alaghband-Zadeh J, Vincent RP, Sherwood RA, Moniz CF. An association between post-meal bile acid response and bone resorption in normal subjects. *Ann Clin Biochem*. 2013 Nov;50(Pt 6):558-63.

Freedman MT, Lo SC, Seibel JC, Bromley CM. Lung nodules: improved detection with software that suppresses the rib and clavicle on chest radiographs. *Radiology*. 2011 Jul;260(1):265-73.

Goatman K, Plakas C, Schuijf J, Beveridge E, Prokop M. Computed tomography lung iodine contrast mapping by image registration and subtraction. *Proc. SPIE 9034, Medical Imaging 2014: Image Processing*, 90343I (21 March 2014).

Gutteridge DH, Holzherr ML, Retallack RW, Price RI, Will RK, Dhaliwal SS, et al. A randomized trial comparing hormone replacement therapy (HRT) and HRT plus calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: Benefit of the combination on total body and hip density. *Calcif Tissue International*. 2003 Jul 1;73(1):33-43.

Hansford B, MacMahon H, Montner S. Practical applications of advanced imaging processing techniques in chest radiography. *Journal of Thoracic Imaging*. 2011 May;Conference(var.pagings):W74.

Huo ZM, Xu F, Zhang JN, Zhao H, Hobbs SK, Wandtke JC, et al. Bone-suppression technique for chest radiographs. *Proc SPIE 9037, Medical Imaging 2014: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment*, 90370D (11 March 2014).

Ivanova SAMV. The effect of ionizing radiation on bone tissue regeneration (russian). *Dokl 1964;Akad.Nauk Sssr 154(4):1097-101*.

Kashani H, Varon CA, Paul NS, Gang GJ, Van Metter R, Yorkston J, Siewerdsen JH. Diagnostic performance of a prototype dual-energy chest imaging system ROC analysis. *Acad Radiol*. 2010 Mar;17(3):298-308.

Lell MM, Hinkmann F, Nkenke E, Schmidt B, Seidensticker P, Kalender WA, et al. Dual energy CTA of the supraaortic arteries: technical improvements with a novel dual source CT system. *Eur J Radiol*. 2010 Nov;76(2):e6-12.

Lell MM, Kramer M, Klotz E, Villablanca P, Ruehm SG. Carotid computed tomography angiography with automated bone suppression: a comparative study between dual energy and bone subtraction techniques. *Invest Radiol*. 2009 Jun;44(6):322-8.

Li F, Engelmann R, Pesce L, Armato SG, III, MacMahon H. Improved detection of focal pneumonia by chest radiography with bone suppression imaging. *Eur Radiol*. 2012 Dec;22(12):2729-35.

Li F, Engelmann R, Pesce LL, Doi K, Metz CE, Macmahon H. Small lung cancers: improved detection by use of bone suppression imaging--comparison with dual-energy subtraction chest radiography. *Radiology*. 2011 Dec;261(3):937-49.

López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/02

Maduskar P, Hogeweg L, Philipsen R, Schalekamp S, van Ginneken B. Improved texture analysis for automatic detection of tuberculosis (TB) on chest radiographs with bone suppression images. *Proc. SPIE 8670, Medical Imaging 2013: Computer-Aided Diagnosis, 86700H* (18 March 2013).

Manniesing R, Viergever MA, van der Lugt A, Niessen WJ. Cerebral arteries: fully automated segmentation from CT angiography--a feasibility study. *Radiology*. 2008 Jun;247(3):841-6.

Marx RE, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Dec;65(12):2397-410.

Miyoshi T, Yoshida J, Aramaki N, Matsumura Y, Aokage K, Hishida T, Kobayashi T, Tsubura S, Katsuhara S, Kasai S, Sasano Y, Nagai K, Tsuboi M. Effectiveness of Bone Suppression Imaging in the Detection of Lung Nodules on Chest Radiographs: Relevance to Anatomic Location and Observer's Experience. *J Thorac Imaging*. 2017 Nov;32(6):398-405.

Mukaiyama K, Uchiyama S, Kamimura M, Hirabayashi H, Kato H. Inhibitory action of eldcalcitol on bone resorption: Investigation about the change case from conventional active form vitamin D formulation. *Osteoporosis International*. 2013 Dec;Conference(var. pagings):S601.

Oda S, Awai K, Funama Y, Utsunomiya D, Yanaga Y, Kawanaka K, Nakaura T, Hirai T, Murakami R, Nomori H, Yamashita Y. Detection of small pulmonary nodules on chest radiographs: efficacy of dual-energy subtraction technique using flat-panel detector chest radiography. *Clin Radiol*. 2010 Aug;65(8):609-15.

Polster JM. Single energy post-processing technique for bone marrow imaging on CT. *Skeletal Radiology*. 2012 Jun;Conference(var.pagings):750.

Reed IS, Gleen WV, Jr., Truong TK, Kwoh YS, Chang CM. X-ray reconstruction of the spinal cord, using bone suppression. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1980 Jun;27(6):293-8.

Roeske JC, Patel R, Campana M, Panfil J, Surucu M, Block A, et al. Hybrid dual energy (HDE) fluoroscopy for real-time tracking of lung tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014 Sep 1;Conference(var.pagings):S200.

Schalekamp S, Ginniken B, Brink M, Heggelman B, Spee M, Somers I, et al. Computer aided detection shows added value to bone suppression imaging for the detection of lung nodules in chest radiographs. *Journal of Thoracic Imaging*. 2013 Sep;Conference(var.pagings):W109.

Schalekamp S, van GB, Karssemeijer N, Schaefer-Prokop CM. Chest radiography: New technological developments and their applications. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014 Feb; 35(1):3-16.

Schalekamp S, van Ginneken B, Schaefer-Prokop CM, Karssemeijer N. Impact of Bone Suppression Imaging on the Detection of Lung Nodules in Chest Radiographs: Analysis of Multiple Reading Sessions. *Proc. SPIE 8673, Medical Imaging 2013: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment, 86730Y* (28 march 2013).

Schalekamp S, van Ginneken B, van den Berk IAH, Hartmann IJC, Snoeren MM, Odink AE, et al. Bone Suppression Increases the Visibility of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Chest Radiographs. *PLoS One*, 2014 Oct 3;9(10):e108551.

Siddique N, OHare D, Quinn A, Walsh C, Byrne T, Casey MC, et al. IV bisphosphonates in osteoporosis: Is full dose of zoledronic acid really necessary? *Irish Journal of Medical Science*. 2012 Sep;Conference(var.pagings):S263.

Sunyer T, Rothe L, Collin-Osdoby P, Osdoby P. Bone suppression of inflammatory stimulated iNOS mRNA and NO release by osteoclast-like cells involves a TGF β mediated reduction of NF-kappa B. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14:S362.

Szucs-Farkas Z, Schick A, Cullmann JL, Ebner L, Megyeri B, Vock P, Christe A. Comparison of dual-energy subtraction and electronic bone suppression combined with computer-aided detection on chest

radiographs: effect on human observers' performance in nodule detection. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 May;200(5):1006-13.

Tanaka R, Sanada S, Oda M, Mitsutaka M, Suzuki K, Sakuta K, et al. Quantitative analysis of rib movement based on dynamic chest bone images: Preliminary results. *Proc. SPIE 9034, Medical Imaging 2014: Image Processing*, 903437 (21 March 2014).

Tanaka R, Sanada S, Oda M, Suzuki M, Sakuta K, Kawashima H. Improved accuracy of image guided radiation therapy (IMRT) based on bone suppression technique. *2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (2013 NSS/MIC)*, 1-2.

Tanaka R, Sanada S, Sakuta K, Kawashima H. Improved accuracy of markerless motion tracking on bone suppression images: preliminary study for image-guided radiation therapy (IGRT). *Phys Med Biol.* 2015 May 23;60(10):N209-N218.

Usui M, Isaji S, Mizuno S, Sakurai H, Uemoto S. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2007 Jan;21(1):24-31.

Warburton S, Jess C, Javaid MK, Wass J. Failure of p1np suppression following intravenous zoledronate: Effect of definitions, dose, vitamin D status, and BMI. *Osteoporos Int* 2009; 20:S283.

IX. Anexos

Anexo IX.1. Estrategia de búsqueda detallada.

Estrategias de búsqueda por bases de datos

Cochrane Library

Actualización búsqueda. febrero 2017

- #1 MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees
 - #2 MeSH descriptor: [Small Cell Lung Carcinoma] explode all trees
 - #3 lung* or pulmonar*:ti,ab,kw and cancer* or neoplasm* or carcinoma* or nodule*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #4 #1 or #2 or #3
 - #5 "bone suppression":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #6 bsi:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #7 #5 or #6
 - #8 MeSH descriptor: [Diagnostic Imaging] explode all trees
 - #9 MeSH descriptor: [Radiography] explode all trees
 - #10 imaging or radiograph* or xray* or x-ray* or software:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #11 #8 or #9 or #10
 - #12 #7 and #11 27
 - #13 #4 and #12 3
- Publication Year from 2014 to 2017 1

Medline, vía Pubmed

Actualización búsqueda, febero 2017

- #1 Search "Lung Neoplasms"[Mesh]
- #2 Search "Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]
- #3 Search ((lung*[Title/Abstract] OR pulmonar*[Title/Abstract])) AND (neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR nodule*[Title/Abstract])

- #4 Search #1 OR #2 OR #3
- #5 Search ("bone suppression"[Title/Abstract]) OR bsi[Title/Abstract]
- #6 Search "Diagnostic Imaging"[Mesh] OR "diagnostic imaging"
- #7 Search "Radiography"[Mesh]
- #8 Search ((imaging[Title/Abstract] OR radiograph*[Title/Abstract] OR xray*[Title/Abstract] OR x-ray*[Title/Abstract])) OR software[Title/Abstract]
- #9 Search #6 OR #7 OR #8
- #10 Search #5 AND #9
- #11 Search #4 AND #10 12
- #12 Search #11 Filters: Publication date from 2014/01/01 6

Embase, vía OvidWeb

Actualización búsqueda, febrero 2017

- 1 lung cancer/
- 2 small cell lung cancer/
- 3 (lung* or pulmonar*).ab,kw,ti.
- 4 (cancer* or neoplasm* or carcinoma* or nodule*).ab,kw,ti.
- 5 3 and 4
- 6 1 or 2 or 5
- 7 "bone suppression".ab,kw,ti.
- 8 diagnostic imaging/
- 9 radiography/
- 10 (imaging or radiograph* or xray* or x-ray* or software).ab,kw,ti.
- 11 8 or 9 or 10
- 12 7 and 11
- 13 6 and 12 18
- 14 limit 13 to yr="2014 -Current" 7

CRD Databases

Actualización búsqueda, febrero 2017

- 1 MeSH DESCRIPTOR Lung Neoplasms EXPLODE ALL TREES
- 2 MeSH DESCRIPTOR Small Cell Lung Carcinoma EXPLODE ALL TREES

- 3 (lung* OR pulmonar*) AND (neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR nodule*)
- 4 #1 OR #2 OR #3
- 5 (bone) AND (suppression)
- 6 MeSH DESCRIPTOR Diagnostic Imaging EXPLODE ALL TREES
- 7 MeSH DESCRIPTOR Radiography EXPLODE ALL TREES
- 8 (imaging OR radiograph* OR xray* OR x-ray* OR software)
- 9 #6 OR #7 OR #8
- 10 #5 AND #9
- 11 #4 AND #10 **0**

Anexo IX.2. Checklist de aspectos organizativos

Plantilla 2. Pruebas diagnósticas

(Modificada de EUnetHTA core model)

Área	Pregunta	Datos
Proceso	1. ¿Que flujos de pacientes y trabajo son necesarios?	Similares a los del TAC convencional; sin embargo se pueden incrementar los tiempos necesarios de lectura. La literatura no describe un incremento del tiempo de procesamiento
	2- ¿Que tipo de paciente y/o familiares deben ser movilizados en el diagnóstico y su posterior manejo?	Ninguno reseñable
	3. ¿Qué clase de personal, formación y otros recursos humanos son necesarios?	El personal no requiere formación adicional, sin embargo la implementación de este tipo de tecnologías puede interferir en la adquisición competencial necesaria por parte de los profesionales de radiología.
	4. ¿Qué tipo de cooperación y comunicación de actividades se debe movilizar?	Ninguno a reseñar
Estructura	5. ¿Qué consecuencias en la centralización o descentralización de servicios pudiera tener la implementación o exclusión de la tecnología?	La implementación de la tecnología puede requerir la centralización de los diagnósticos de cáncer de pulmón en aparatos que contengan el software necesario
	6. ¿Qué tipo de inversión o desinversión en material o espacios arquitectónicos es necesaria?	No se requiere inversión en espacios adicionales
	7. ¿Cuál es el impacto presupuestario de la implementación o exclusión de la tecnología desde la perspectiva del pagador?	El impacto por la adquisición de la tecnología está estimado en 5.000 \$ aunque no es desdeñable la reducción de los costes por falsos positivos o falsos negativos por lo que sería necesario realizar un estudio económico para realizar una estimación más adecuada.
Gestión	8. ¿Qué posibles oportunidades o problemas de gestión se relacionan con la implementación o exclusión de la tecnología?	La posibilidad de centralizar determinadas localizaciones y de agilizar la lectura y el análisis.
	9. ¿Quién decide qué pacientes son los que accederán o dejarán de acceder al diagnóstico?	Los propios profesionales, la determinación debiera basarse en criterios explícitos con una regla de predicción determinada.

.../...

.../...

Área	Pregunta	Datos
Cultura	10. Cómo se acepta la implantación o exclusión de la tecnología?	Nada reseñable
	11. ¿Cómo se va a tener en cuenta la opinión de los grupos de interés en la planificación, implementación o exclusión de la tecnología?	Nada reseñable

