Un método de tamizaje para cáncer de ovario aparecerá pronto, dicen los investigadores

JACOBS IJ, MENON U, RYAN A, ET AL.

Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial. Lancet. 2016; 387(10022): 945-956.

Resumen

Las mujeres posmenopáusicas de 50 a 74 años (n = 202.638) de 13 centros en el Reino Unido fueron reclutadas en un ensayo aleatorizado, controlado, con el fin de establecer el efecto de la detección temprana de la mortalidad por cáncer de ovario.

Las mujeres fueron elegibles si no tenían ooforectomía bilateral previa o malignidad ovárica, mayor riesgo de cáncer de ovario familiar, y ningún otro cáncer diferente de ovario activo.

Las participantes fueron asignadas aleatoriamente en una proporción de 1: 2 a la detección multimodal anual (MM) con suero de CA 125, ecografía transvaginal anual (US) o ningún tamizaje.

El resultado primario fue la muerte causada por el cáncer de ovario, comparando la MM y la US por separado, sin tamizaje. Al final de la selección, había 345.570 MM y 327,775 US episodios de detección. Durante un período de seguimiento de hasta 14 años, el cáncer de ovario se diagnosticó en 1.282 mujeres: 338 en el grupo de MM, 314 en el grupo de US y 630 en el grupo sin tamizaje. De estas, 148 mujeres en el grupo de MM, 154 en el grupo de US, y 347 en el grupo sin tamizaje habían muerto de cáncer de ovario.[4]

El análisis primario utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox dio una reducción de la mortalidad durante los años 0 a 14, de 15% (95% intervalo de confianza [IC], -3 a 30; p = 0,10) con MM y 11% (IC del 95%, - 7-27; P = 0,21) con US. En el grupo de MM, esta reducción de la mortalidad se compone de 8% en los años 0 a 7 y 23% en los años 7 a 14; y en el grupo de US, 2% en los años 0 a 7 y el 21% en los años 7 a 14. La mediana de seguimiento fue de 11,1 años.

Los investigadores fueron alentados por la evidencia de la reducción de la mortalidad en los años 7 a 14, lo que sugiere que un enfoque multimodal para el cribado podría detectar el cáncer de ovario con antelación suficiente para reducir la mortalidad, pero un seguimiento más prolongado puede ser necesario antes de que se puedan obtener conclusiones sobre su eficacia y rentabilidad.

Comentario

El cáncer de ovario sigue siendo uno de los cánceres más mortales, con 22.280 casos y 14.240 muertes previstas en los Estados Unidos para el 2016. Si se detecta en una etapa temprana, las tasas de supervivencia a 5 años superan el 90%, lo que está en marcado contraste con el pésimo 30% de enfermedad avanzada.[1] Esta disparidad de supervivencia relacionada con la etapa avanzada ha sido el impulso en la búsqueda continua de una herramienta de detección de cáncer de ovario eficaz que ha sido el Santo Grial de la oncología ginecológica.

Desafortunadamente, hasta la fecha, ningún método de análisis ha demostrado ser adecuado para la tarea, y el estudio colaborativo Reino Unido de Detección de Cáncer de Ovario (UKCTOCS) no es una excepción, aunque todavía hay una oportunidad para que se muestre una reducción significativa de la mortalidad a largo plazo para las mujeres sometidas a tamizaje multimodalidad (MMS) en comparación con la detección de ultrasonidos (US) o controles.[2] Así que la gran pregunta es: ¿Por qué no hemos tenido éxito, a pesar de que muchos de nuestros mejores y más brillantes test han estado incansablemente trabajando en la elaboración de un

paradigma de detección del cáncer de ovario efectiva?

Las pruebas de detección deben cumplir varios atributos con el fin de ser eficaces y obtener la adopción universal de mérito, y el cáncer de ovario pierde múltiples criterios.[3] Una cuestión es que el cáncer de ovario, aunque es una enfermedad mortal, en última instancia, afecta solo el 1% y el 2% de la población femenina; por tanto, la prevalencia es tan baja que incluso una prueba de detección altamente sensible/específica tendrá valores predictivos positivos y negativos relativamente pobres.

Además, agravando el problema, no queda claro si una fase preclínica, tratable, de cáncer de ovario realmente existe y si la identificación con éxito afectaría positivamente la mortalidad.

Durante la última década, los datos emergentes han confirmado que el cáncer de ovario no es una enfermedad con una etiología única; por ejemplo, alrededor del 65% de cáncer seroso de alto grado «de ovario» probablemente se origina en la trompa de Falopio, mientras que otros tipos de cáncer de ovario (por ejemplo, endometrioide o de células claras) puede surgir en endometriosis.[4]

En cualquier caso, cualquier modalidad de detección temprana que depende de los ensayos radiográficos y serológicos puede ser condenada al fracaso porque estas células cancerosas microscópicas pueden difundirse en la cavidad peritoneal primero y luego crecer posteriormente en depósitos tumorales macroscópicos que son detectables a través de estos métodos, pero para entonces el enfermedad ya está en una etapa avanzada.

Nunca habrá otro ensayo como el UKCTOCS, en el que participaron más de 202.000 mujeres que fueron seguidas durante 10 a 15 años para determinar el efecto de esta detección con pruebas específica (MM vs. US vs. no tamizaje); este estudio sigue siendo el único remotamente poderoso para mostrar una ventaja de supervivencia para una población de riesgo normal en el cáncer de ovario para este tipo de programa de tamizaje.

Incluso si al final se ha demostrado ser un juicio positivo (lo que significa que muestra una mejoría en la supervivencia de las mujeres examinadas), las preguntas sobre el «costo» de tal éxito permanecerán. Nos quedaremos con los costos financieros del programa de detección real, además de los costos emocionales/físicos/financieros de los tamizajes de falsos positivos inevitables.

Argumentar en contra del tamizaje universal del cáncer de ovario es como denigrar de la maternidad y el pastel de manzana; en la iteración actual de selección que se basa en el CA125 y ultrasonido de aplicación universal, simplemente no tiene sentido.

Deberíamos centrar nuestros esfuerzos en dos acciones: 1) identificar el 20% y el 25% de las pacientes con cáncer de ovario que desarrollan la enfermedad debido a una predisposición hereditaria al cáncer antes de que este suceda e implementar las medidas específicas, que reduzcan el riesgo de detección: la salpingoooforectomía bilateral ofrece la supervivencia global indiscutiblemente mejorada para estas mujeres; 2) aclarar más la miríada de vías que conducen a las diversas formas de cáncer de ovario para identificar e investigar nuevas modalidades de detección (por ejemplo, DNA libre celular y cambios microbioma, además de otras cosas interesantes "ciencia-y" que pueden estar en desarrollo) y hacer el último esfuerzo de reducción de riesgos, más plenamente la aplicación potencial de reducción de riesgos para todas las mujeres que consumen píldoras anticonceptivas como quimioprevención y salpingectomías[5] oportunas en mujeres sometidas a cesárea, Ligadura Bilateral de trompas BTLs o la histerectomía por otras razones.

La oncología ginecológica es una lección de humildad y, a veces, una profesión desgarradora del alma ; no hay una semana que pase sin que se tenga que contar al menos a una familia en la que el cáncer de ovario va a romper los corazones y que no hay nada que la profesión médica pueda hacer actualmente al respecto.

En honor a todas nuestras pasadas, presentes y futuras pacientes, debemos continuar nuestros esfuerzos de investigación para lograr, en última instancia, la prevención universal del

cáncer de ovario, en lugar del tamizaje universal y el tratamiento tempranos.

Declaración:

El Dr. Modesitt no reporta conflicto de intereses.

Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66(1): 7-30.

2. **Modesitt SC. Cancer screening in women. In: Gehrig PA, Alvarez Secord A, eds. *Gynecologic Oncology*. Austin, TX: Landes Bioscience; 2009: 11-19.**

3. Perets R, Drapkin R. It's totally tubular . . . riding the new wave of ovarian cancer research. *Cancer Res*. 2015; 76(1): 10-17.

4. Falconer H, Yin L, Grönberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst. 2015;* 107(2): pii: dju410.

Susan Modesitt, MD, FACOG, FACS
Director, Gynecologic Oncology Division
Codirector, High Risk Breast/Ovarian Cancer Clinic
Crockett Endowed Professor in Obstetrics and Gynecology
University of Virginia
Charleston, Virginia