

Dolores Gallardo Rincón, Raquel Espinosa Romero y Abelardo Meneses García

Diagnóstico oportuno

Tamizaje

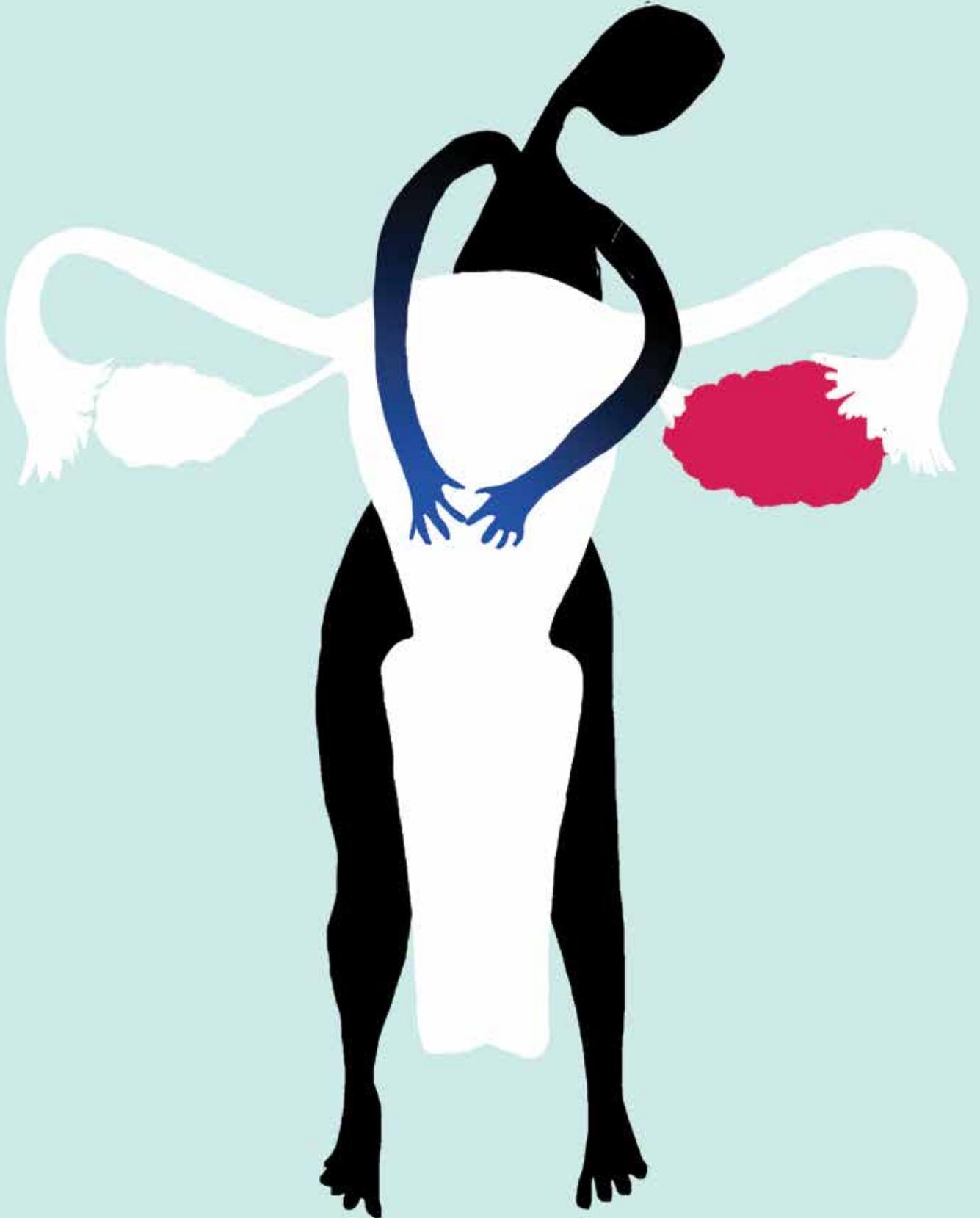
También llamado cribado, es una estrategia que se aplica sobre una población para detectar una enfermedad en individuos sin manifestaciones de esa enfermedad.

El diagnóstico de cáncer de ovario en México y en el mundo ocurre en las etapas avanzadas (III y IV); desafortunadamente, la detección oportuna es casi nula. Se han realizado estudios de **tamizaje** para probar diferentes combinaciones de alternativas diagnósticas, de los cuales el más importante es el PLCO. En este artículo se describen brevemente ésta y otras pruebas de tamizaje.

México forma parte de la segunda región con mayor frecuencia de cáncer de ovario epitelial en el mundo –junto con los países de la antigua Unión Soviética, Australia, Uruguay y Bolivia–. La primera región la constituyen Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea. La proyección nacional del número de casos nuevos al año es de 4500, cifra que podría ir en aumento (Globocan, 2015).

Tanto en México como en otros países se reconoce que al momento del diagnóstico de cáncer de ovario epitelial, al menos 75% de las pacientes se encuentran en etapas avanzadas (III y IV), cuando la enfermedad ha migrado de la pelvis y ocupa toda la cavidad abdominal. Desafortunadamente, a esta enfermedad no se le puede detectar de manera precoz, y no ha existido una alerta hacia las mujeres para que cuiden el estado de salud de sus ovarios. Por lo general, el diagnóstico sorprende a la paciente y al propio médico de atención primaria, el cual, además del médico general, puede ser un especialista como el ginecólogo o el gastroenterólogo. Esto se debe a que la mujer con cáncer de ovario frecuentemente se queja de síntomas gastrointestinales, principalmente del tipo de la colitis (véase el Cuadro 1).

Resulta relevante comentar que en ocasiones el mismo oncólogo y los centros especializados en oncología exigen, para la admisión de las pacientes, un reporte previo de patología que indique que tienen cáncer, cuando es suficiente un diagnóstico de sospecha de malignidad mediante un estudio de ultrasonido para que sean admitidas. Esto se traduce en un retraso importante en el diagnóstico y el tratamiento, ya que pueden transcurrir entre seis meses y un año antes de que la paciente reciba una atención adecuada en un hospital de tercer nivel que cuente con el servicio de oncología; esto, de acuerdo con encuestas realizadas a las





Cuadro 1. Índice de síntomas del cáncer de ovario epitelial.

Cáncer de ovario epitelial

ÍNDICE DE SÍNTOMAS:

- Dolor abdominal inespecífico
- Sensación de distensión abdominal
- Estreñimiento alternado con diarrea
- Tenesmo rectal
- Dolor pélvico
- Sensación de saciedad temprana

QUE OCURREN MÁS DE 12 VECES AL MES

Sensibilidad 67%; especificidad 90% VPP 9

J. Natl Cancer Inst, 2010

Fase preclínica

Periodo en el que la enfermedad está presente pero aún no lo suficientemente avanzada para provocar sus manifestaciones.

pacientes que acudieron al programa de cáncer de ovario del Instituto Nacional de Cancerología entre 2011 y 2014.

¿Es posible detectar a tiempo el cáncer de ovario?

El riesgo para desarrollar cáncer de ovario epitelial entre la población en general es de 1.7%, lo cual se considera un riesgo promedio. Cuando existe una historia familiar aislada de cáncer de ovario o mama, éste se incrementa a 5% (riesgo intermedio); mientras que cuando existe un patrón hereditario consistente, en el que haya dos miembros de la familia en línea directa con cáncer de mama u ovario, y en donde además se demuestre la mutación del gen *BRCA1* o del *BRCA2*, el riesgo se incrementa entre 35 y 45% (riesgo alto) en el caso del *BRCA1*, y de 15 a 25% (riesgo alto) en el caso del *BRCA2*. Si la mujer tiene dos familiares en línea directa con cáncer de mama u ovario, pero no se le determinan las mutaciones de los genes *BRCA1* o *BRCA2*, aun así debe considerarse un riesgo alto, ya que puede haber genes asociados a *BRCA1* y *BRCA2* mutados que no se hagan aparentes.

Los criterios que se enlistan a continuación determinan si un tipo de cáncer es o no susceptible de ser detectado en forma oportuna:

1. Debe ser un tipo de cáncer frecuente entre la población.
2. Debe constituir un problema importante de salud pública.
3. Debe tener una **fase preclínica** que permita una detección oportuna.
4. Debe ser significativamente curable.

A continuación explicamos las razones por las cuales el cáncer de ovario epitelial sí es susceptible de tener programas de detección oportuna:

1. El cáncer de ovario epitelial es una enfermedad considerada menos prevalente con relación a los cánceres más comunes, que son de mama y de cérvix; sin embargo, el cáncer de ovario epitelial presenta mayor letalidad. A esto se suma que entre la población de mujeres de 50 años o más la incidencia es de 55 por cada 100 000 habitantes. Como ya se ha señalado, esta enfermedad es más frecuente entre la población con historia familiar de cáncer de mama y cérvix, o cuando es portadora de una mutación de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.
2. El cáncer de ovario representa un problema de salud pública importante, pues la mayoría de las mujeres afectadas (63%) se encuentra en el grupo de entre 40 y 59 años, que es una edad muy productiva (según datos obtenidos del programa de cáncer de ovario del Instituto Nacional de Cancerología 2011-2014); esto puede significar entre 20 y 30 años de vida perdidos por esta enfermedad. Además, hasta recientemente no se le reconocían formas de prevención; no obstante, ahora se sabe que para las pacientes con historia familiar de cáncer de mama u ovario que se diagnostiquen a los 40 años o menos, y en las que se demuestren las mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, la posibilidad de extirpar quirúrgicamente los dos ovarios existe como medida preventiva.
3. Algunos subtipos de cáncer de ovario epitelial tienen una fase preclínica larga, lo cual quiere decir que el tumor puede crecer y avanzar durante varias semanas o meses antes de provocar síntomas. No obstante, en dicha etapa sin síntomas se puede realizar un estudio de tamizaje para de-

tectar anomalías que levanten la sospecha de cáncer. Por otro lado, el subtipo más frecuente —el seroso papilar de alto grado— tiene una fase preclínica corta (crece rápido y causa síntomas pronto); dado que la supervivencia de las pacientes con cáncer es mayor cuando se detecta en etapas iniciales, en estas mujeres se puede hacer un diagnóstico de la enfermedad cuando está menos avanzada.

4. Cuando se diagnostica cáncer en una etapa temprana, debe ser un tumor curable. Sin embargo, especialmente en lo que se refiere a las pacientes con variedad seroso papilar de alto grado, son muy pocos los casos que se diagnostican en etapa temprana. Pero cuando sí se logra la detección temprana en estas pacientes, se consigue más de 90% de supervivencias.

A la fecha, los resultados de los estudios de tamizaje realizados en cáncer de ovario han generado mucha controversia. Lo anterior se debe a que se diseñaron en una época en que se sabía poco de los subtipos histológicos y sus diferentes comportamientos biológicos, por lo que en estos estudios están incluidos los cinco tipos que existen, aunque tengan un comportamiento molecular y de crecimiento diferente. Asimismo, en estos estudios de tamizaje se mezcla el ultrasonido pélvico (USP) y el ultrasonido transvaginal (USTV); actualmente sabemos que el estudio que resulta útil es el ultrasonido transvaginal.

Descripción de estudios de tamizaje realizados en cáncer de ovario epitelial

Al analizar el efecto del tamizaje sobre la mortalidad por cáncer de ovario, el estudio más importante y el más referido por la literatura médica es el PLCO (por las siglas en inglés de Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian). Se realizó en Estados Unidos de 1993 a 2001, a 78 216 mujeres de entre 55 y 74 años. A 39 105 de estas pacientes se les aplicó por seis años la determinación de un **biomarcador** de riesgo de cáncer (la glicoproteína CA-125) y por cuatro años se les realizó el ultra-

sonido transvaginal. Estas pacientes formaron parte del denominado grupo de intervención. Asimismo, se mantuvo en observación a otras 39 111 mujeres con un seguimiento de 13 años. Éstas constituyeron el grupo de observación o control.

En el grupo de intervención se diagnosticaron 212 casos de cáncer de ovario, lo que correspondió



Biomarcador

Prueba que mide una sustancia relacionada a un estado biológico (por ejemplo, la presencia de una enfermedad).



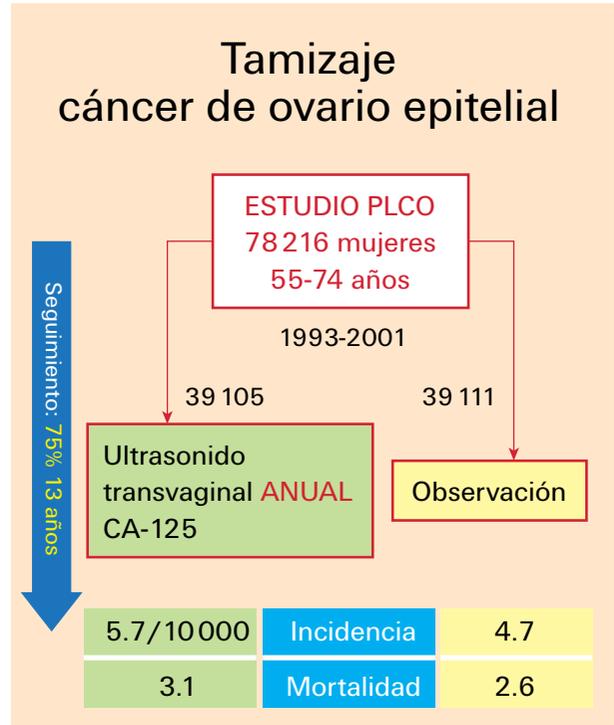
a una proporción de 5.7 mujeres/año por 10 000 habitantes; mientras que en el grupo de observación se encontraron 176 casos, en una proporción de 4.7 mujeres/año por 10 000 habitantes. El diagnóstico en etapa IV (la más avanzada, que implica la invasión del cáncer en algún órgano diferente de los ovarios) en el grupo de intervención se realizó en 43 pacientes; mientras que en el grupo control fue de 54, sin que se encontrara una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico. Hubo 118 muertes por cáncer de ovario en el grupo de intervención, lo cual correspondió a una proporción de 3.1 decesos por 10 000 mujeres/año; mientras que en el grupo de observación hubo 100 muertes, que correspondieron a 2.6 decesos por 10 000 mujeres/año. Asimismo, en el grupo de intervención hubo 3 285 casos de falsos positivos (9.5%), en los cuales se practicaron 1 080 cirugías con una tasa de complicaciones de 15%. Este estudio concluyó que el tamizaje con el biomarcador CA-125 y el ultrasonido transvaginal, en comparación con el grupo de observación, no redujo en una reducción en la mortalidad por cáncer de ovario (véase el Cuadro 2).

Falso positivo ▶ Error que sucede cuando se realiza una prueba diagnóstica cuyo resultado indica la presencia de enfermedad, cuando en realidad no la hay.

En un estudio realizado en Japón, de 1985 a 1999, en mujeres posmenopáusicas, el grupo de intervención fue de 41 668 mujeres y el grupo control contó con 40 799 mujeres. A las pacientes del grupo de intervención se les realizó ultrasonido pélvico y determinación de CA-125; a las mujeres que presentaron anomalías en uno o ambos estudios se les ofreció cirugía. En tanto, el grupo control mantuvo su atención médica regular. En el grupo de intervención se identificaron 27 mujeres con cáncer, mientras que en el grupo control hubo 32 casos. La proporción de casos en estadio clínico inicial (etapa I) fue mayor en el grupo de intervención (63%) que en el grupo control (38%), pero la diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico. La conclusión de este estudio fue que la detección de cáncer de ovario epitelial en etapas tempranas, gracias al tamizaje, no mostró diferencias significativas con el grupo al cual no se le realizó dicho tamizaje.

Asimismo, en 1993 en el Reino Unido se observó que una estrategia de tamizaje con determinaciones de CA-125 repetidas durante un periodo, en donde el

Cuadro 2. Tamizaje en cáncer de ovario epitelial.



valor de esta sustancia tuviera un incremento serio, podía predecir la aparición del cáncer; mientras que cuando el nivel de CA-125 se mantenía estable, se podía considerar sin riesgo. Con base en lo anterior se creó una fórmula para calcular el riesgo de cada mujer. Las mujeres consideradas con alto riesgo eran referidas a ultrasonido; mientras que a las mujeres con un riesgo normal se les practicaba la determinación de este biomarcador de manera anual.

Entonces se diseñó el estudio ROC (Risk of Ovarian Cancer), en el que se evaluó a 6 682 pacientes con determinación de CA-125. Se agrupó a las mujeres en riesgo alto cuando mostraban elevación sostenida del CA-125, y en riesgo intermedio o bajo cuando sus niveles se mantenían estables o con fluctuaciones leves. A 5 213 se les consideró de riesgo normal, 1 228 fueron de riesgo intermedio y 144 tuvieron riesgo elevado. Las mujeres con riesgo elevado fueron referidas a la realización del ultrasonido transvaginal, a aquéllas con riesgo bajo se les realizó determinación de CA-125 de manera anual, mientras que las de riesgo intermedio se sometieron a determinación del CA-125 en pocos meses. De las

144 consideradas de alto riesgo, 16 de ellas se sometieron a cirugía; 11 tuvieron una enfermedad benigna; tres tuvieron cáncer; una mujer tuvo recaída de cáncer de mama y ovario; y otra más tuvo un tumor limítrofe (entre benigno y maligno). Este algoritmo se consideró prometedor y fácil de llevar a cabo, por lo que motivó la realización de un estudio colaborativo para tamizaje: el UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS).

El estudio UKCTOCS se realizó entre los años 2001 y 2005, con 202 638 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 74 años. Al grupo control fueron asignadas 101 359 mujeres; mientras que a 50 640 mujeres se les realizó determinación de CA-125 de manera anual, seguido de ultrasonido transvaginal, en caso de encontrar un valor alto. En tanto, a 48 230 mujeres se les realizó únicamente ultrasonido transvaginal. La exactitud diagnóstica que se logró con el método multimodal fue mayor que cuando sólo se realizó el ultrasonido transvaginal.

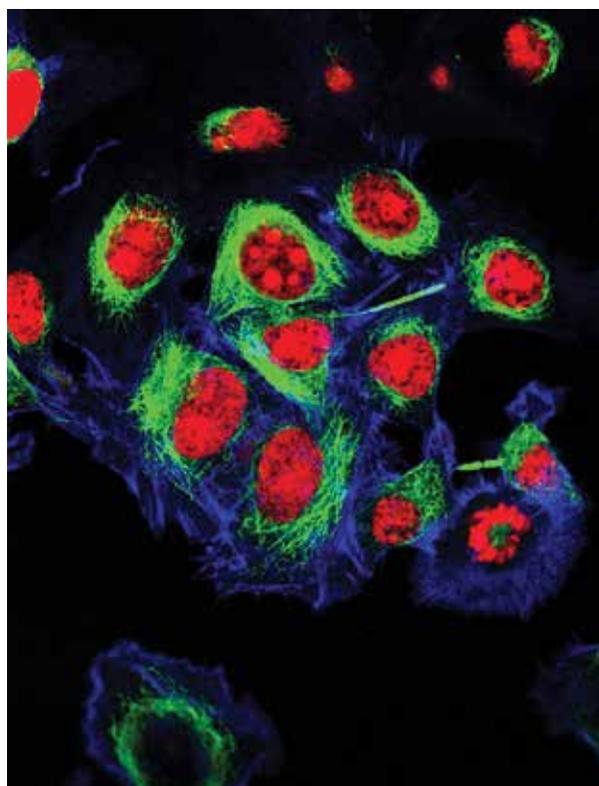
El estudio ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm) fue diseñado con base en los dos estudios previos, en donde las variaciones del CA-125 a través del tiempo y la edad pueden determinar riesgo para cáncer de ovario en mujeres posmenopáusicas sin síntomas. Cuando hubo bajo riesgo, las mujeres se sometieron a determinación de CA-125 de manera anual; cuando el riesgo fue intermedio, este estudio se repitió cada tres meses; cuando el riesgo fue alto, fueron referidas a ultrasonido transvaginal. Se estudió a un total de 4 051 mujeres durante 11 años. El riesgo para las mujeres referidas a determinación del CA-125 cada tres meses fue de 5.8% y para las que recibieron ultrasonido transvaginal fue de 0.9%. De un total de diez mujeres que se sometieron a cirugía a cuatro se les encontró cáncer invasivo; hubo dos pacientes con cáncer de bajo grado; una con cáncer endometriode en etapa I; y tres tuvieron tumores benignos.

Por último, cabe retomar un estudio realizado en la Universidad de Kentucky en 1987 para evaluar a mujeres con quistes de ovario. Éste incluyó a 37 293 mujeres de 50 años o más, y de 25 años con historia familiar documentada de cáncer de ovario. Este estudio tuvo un promedio de seguimiento de 5.8 años,

periodo durante el cual se realizó a las pacientes ultrasonido transvaginal; en el caso de ser normal se repetía al año, pero en el caso de resultar anormal se realizaba de nuevo a las cuatro o seis semanas. En caso de persistir el resultado anormal, se realizaba determinación de CA-125 y ultrasonido Doppler (en el cual se valora el flujo de sangre); si la lesión se reportaba como quiste simple, con un tamaño menor de 10 cm y con un CA-125 menor a 35, se repetía el ultrasonido transvaginal a los seis meses. En el caso de que fuera complejo o mixto, se procedía a cirugía diagnóstica. Se realizaron 111 cirugías por cáncer de ovario detectado; 70% de 47 casos de cáncer invasivo fueron encontrados en etapas I y II. La supervivencia de cinco años para las mujeres con cáncer invasivo fue de 84.6%, comparado con 53.7% en el grupo que no se sometió a tamizaje. Aunque los resultados mostraron una diferencia a favor del grupo tamizado, éste no fue un estudio aleatorio; además, cabe considerar que provino de un centro especializado en ultrasonido y que en otros lugares podría no ser reproducible. En el Cuadro 3 se muestra un comparativo de los diferentes estudios de tamizaje.

Estudio aleatorizado

Se asignan los pacientes al azar para recibir una de varias intervenciones. Esto asegura que los diferentes grupos sean estadísticamente equivalentes.





Cuadro 3. Comparativo de diversos estudios de tamizaje (elaboró: Dolores Gallardo Rincón).

Estudios de tamizaje						
Estudio	Población	Grupos	Método	Casos	EC	
JAPÓN Kobayashi 1985-1999	Postmenop asintomáticas	41 668 40 779	USP + CA-125 anual	27 vs 32	63% vs 38	P = 0.2
U. Kentucky 1987	Postmenop/ H. familiar = Evaluación de quistes =	37 293	USTV ANORMAL c/4-6 m Quiste complejo = Cirugía	111 Qx	47 casos 70% ECI, III	SV 5 a. 84 vs 53% Estudio positivo
NOCEDEP National ovarian cancer early detection 1990, 96, 99	H. familiar o personal de cáncer de ovario o mama	4526 premen 2610 postmen	USTV c/6 m	98 casos tumor anexial	Qx 49 12 Malignos EC IA: 1 IIIA, B: 6 IIIC: 5	Poco valor para ECT I, II bueno para EC IIIA, B
UKCFOCS 2002-2009	H. familiar	5 000	USTV + CA-125 anual seguido de c/4 m			SOB ¹ para mujeres en alto riesgo
ROC 1993	Mujeres con riesgo bajo, intermedio o alto	5 213: bajo 1 228: inter- medio 144: alto	R. alto: USTV	16 cirugías 11 casos benignos 1 caso borderline	4 casos EC I, II	Especificidad 99.8% VP 19% Estudio positivo
UKCTOCS	Postmenop asintomáticas	101 359 Riesgo bajo 50 640 NNS 48 230 US	MMS: (multi Modal: CA-125 > 35 = USTV	97 MMS: Qx 845 US Qx 42/45 casos cáncer	MMS = mejor para detectar ECT (Estudio en curso)	MMS: S ² /E ³ /VPP ⁴ 89.4, 99.8, 43.4 vs US: 84.9, 98.2, 5.3 P > 0.0001
ROCA 2001	Postmenop asintomáticas	4 051 Riesgo bajo: sin intervención Riesgo intermedio: CA-125 c/3 m USTV	R. int 5.8% R. alto 0.9%	10 Qx EC IA: 1 EC IC: 2 EC IIB: 1 2 pts ca bajo grado	10 casos	Especificidad 99.9% VP 40%
INCan 2015	431 US + CA-125			2 casos EC IA, IC	2 casos	

¹ Salpingooforectomía bilateral; ² Sensibilidad; ³ Especificidad; ⁴ Valor predictivo positivo.

■ Consideraciones finales

■ Al momento actual se reconoce que el nivel de evidencia para realizar estudios de tamizaje en cáncer de ovario es débil; sin embargo, la recomendación, según las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), es que las mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer de ovario (aquellas con historia familiar de cáncer de mama u ovario, o historia documentada de mutación de los genes *BRCA*) se realicen ultrasonido transvaginal y determinación de CA-125 cada seis meses, iniciando a los 35 años de edad, o de cinco a diez años antes de la edad del diagnóstico del familiar que sufrió cáncer de ovario o mama. En aquellas mujeres con mutación de los genes *BRCA* se recomienda de manera enfática que al momento de completar el número de hijos deseados, se sometan a una cirugía para reducir el riesgo, como es la salpingooforectomía bilateral profiláctica (extirpación de los ovarios y las trompas de Falopio como medida de prevención).

El documentar si la mujer presenta dolor abdominal inespecífico, sensación de distensión abdominal,

estreñimiento alternado con diarrea, tenesmo rectal (sensación de necesidad de defecar aunque los intestinos ya estén vacíos), dolor pélvico o sensación de saciedad temprana no tiene un valor estadístico suficiente. Aún así, se sugiere que si estos síntomas se presentan más de 12 veces al mes, la paciente debe someterse a un estudio de ultrasonido transvaginal cada seis meses, además de la determinación de CA-125.

Dolores Gallardo Rincón

Instituto Nacional de Cancerología.
dgallardorincon@gmail.com

Raquel Espinosa Romero

Instituto Nacional de Cancerología.
raespinosar@gmail.com

Abelardo Meneses García

Instituto Nacional de Cancerología.
menesesabelardo@gmail.com

Lecturas recomendadas

Calvo Cebrián, A., N. Monge Roperio y R. Gómez Moreno (2002), "Detección precoz del cáncer de ovario", *Medicina Integral*, 40(8):354-357.

Gallardo Rincón, D., W. Muñoz Montaña, R. Espinoza Romero *et al.* (2015), "Tamizaje", en D. Gallardo Rincón (ed. huésped), *Cáncer de ovario epitelial, clínicas oncológicas de Iberoamérica*, México: PyDESA, pp. 1-11.

International Agency for Research on Cancer (2012), *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Disponible en: <<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>>. Consultado el 22 de noviembre de 2017.

Sánchez, M. C., J. Sáenz y S. Ostiz (2011), "Diagnóstico radiológico", *Anales Sistema Sanitario Navarra*, 34:275-288.