

Cribado y detección precoz del cáncer: Impacto en el sistema sanitario

*Vicente Guillem Porta**

Jefe del Departamento de Oncología
Fundación Instituto Valenciano de Oncología

EXMO. SR. PRESIDENTE
SRS. ACADÉMICOS;
APRECIADOS COMPAÑEROS;
SEÑORAS Y SEÑORES;

En general, podemos decir que la detección precoz del cáncer aumenta enormemente las posibilidades de que el tratamiento resulte eficaz y por tanto de aumentar la supervivencia de los pacientes y el porcentaje de curaciones de curaciones. Los componentes principales de la detección precoz del cáncer son dos: la educación para promover un diagnóstico precoz y el cribado.

Educación

Si se reconocen las posibles señales de alerta del cáncer y se toman medidas con rapidez puede llegarse a un diagnóstico precoz. Un mayor conocimiento de las posibles señales de alerta del cáncer entre los médicos, el personal de enfermería y otros dispensadores de atención de salud, así como entre el público en general, puede tener un gran impacto en la enfermedad.

Cribado

Por «cribado» se entiende la utilización de pruebas sencillas en una población sana con el fin de detectar una determinada enfermedad, a personas que aún no presentan ningún síntoma.

Lamentablemente, no todos los cánceres son subsidiarios de que se realicen cribados sistemáticos, ya que para ello el cáncer concreto debe cumplir una serie de características:

- La enfermedad debe tener una alta incidencia y elevada mortalidad
- Deben existir pruebas diagnósticas con alta sensibilidad y especificidad
- Las pruebas deben ser seguras, sencillas de aplicar y baratas
- Debe disponerse de la infraestructura necesaria (personal y material)
- Debe existir un tratamiento eficaz, capaz de reducir la morbilidad y la mortalidad;
- Debe haberse demostrado en ensayos clínicos su eficacia, sobretodo disminución de la mortalidad

Tomando como base las pruebas científicas disponibles, el cribado poblacional masivo está justificado solo para el cáncer de mama y cáncer del cuello del útero, utilizando la mamografía y la detección citológica, en los países donde se dispone de recursos para obtener una amplia cobertura de la población.

Cribado de diversos tipos de cáncer

Las políticas de detección precoz del cáncer presentan diferencias considerables de un país a otro. Un país industrializado puede llevar a cabo programas de cribado del cáncer del cuello del útero y de mama. En cambio, esos programas no son recomendables en países menos avanzados, donde se registra una baja prevalencia de cáncer y la infraestructura de atención de salud es deficiente.

Además, solo los programas de cribado organizados tienen probabilidades de alcanzar un éxito total como medio de llegar a una gran proporción de la población en situación de riesgo. Los países que favorecen que la detección del cáncer forme parte de la práctica médica habitual, o que simplemente alientan a la población a someterse a pruebas específicas a intervalos regulares, tienen pocas probabilidades de aprovechar todo el potencial de un programa de cribado.

En un programa nacional de control del cáncer, los programas de cribado deben organizarse de tal forma que una gran proporción del grupo destinatario se someta a la prueba en cuestión y los individuos en los que se observen anomalías reciban diagnóstico y tratamiento adecuados. Hay que llegar a un acuerdo sobre las directrices que se aplicarán en el programa nacional de control del cáncer respecto de:

- La frecuencia de las pruebas de detección y las edades en que se deberían realizar;
- Los sistemas de control de calidad de las pruebas de detección;
- Mecanismos bien definidos para el envío de pacientes y el tratamiento de las anomalías;
- Un sistema de información con el que sea posible:
 - § enviar avisos para realizar la prueba de detección inicial;
 - § mandar un recordatorio para repetir la prueba; hacer el seguimiento de las personas en las que se hayan detectado anomalías;
 - § supervisar y evaluar el programa.

Un programa de cribado concentrado exclusivamente en un grupo de alto riesgo casi nunca está justificado, porque esos grupos ya definidos generalmente representan solo una pequeña proporción de la carga de cáncer en el país.

En la planificación de la cobertura de los programas de cribado, sin embargo, hay que tomar medidas para asegurarse de que estén incluidas todas las personas de alto riesgo, un requisito que puede ser difícil de cumplir. En la detección del cáncer del cuello del útero, por ejemplo, suele ser difícil incluir en el programa de cribado a la población de alto riesgo.

CRIBADO DE CANCER DE MAMA

Introducción

Las estrategias de detección precoz recomendadas para los países de ingresos bajos y medios son el conocimiento de los primeros signos y síntomas, y el cribado basado en la exploración clínica de las mamas. El cribado mediante mamografía es muy costoso y se recomienda para los países que cuentan con una buena infraestructura sanitaria y pueden costear un programa a largo plazo.

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres en todo el mundo, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Se estima que en 2004 murieron 519 000 mujeres por cáncer de mama

La incidencia varía mucho en todo el mundo, con tasas normalizadas por edad de hasta 99,4 por 100 000 en América del Norte. Europa oriental, América del Sur, África austral y Asia occidental presentan incidencias moderadas, pero en aumento.

Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en América del Norte, Suecia y Japón, pasando por un 60% aproximadamente en los países de ingresos medios, hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos bajos. Las bajas tasas de supervivencia observadas en los países poco desarrollados pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz, que hace que un alto porcentaje de mujeres acudan al médico con la enfermedad ya muy avanzada, pero también por la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento.

Factores de riesgo del cáncer de mama

Se conocen bien varios factores de riesgo del cáncer de mama. Sin embargo en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar factores de riesgo específicos.

Los antecedentes familiares de cáncer de mama multiplican el riesgo por dos o tres. Algunas mutaciones, sobre todo en los genes BRCA1, BRCA2 y p53, se asocian a un riesgo muy elevado de ese tipo de cáncer. Sin embargo, esas mutaciones son poco frecuentes y explican solo una pequeña parte de la carga total de cáncer mamario.

Los factores reproductivos asociados a una exposición prolongada a estrógenos endógenos, como una menarquia precoz, una menopausia tardía y una edad madura cuando el primer parto, figuran entre los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama. Las hormonas exógenas también conllevan un mayor riesgo de cáncer de mama, por lo que las usuarias de anticonceptivos orales y de tratamientos de sustitución hormonal tienen más riesgo que las mujeres que no usan esos productos. La lactancia materna tiene un efecto protector.

Danaei y colaboradores, han calculado la contribución de diversos factores de riesgo modificables, exceptuando los factores reproductivos, a la carga global de cáncer de mama. Los autores concluyen que el 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, y la falta de actividad física.

Esa proporción fue mayor en los países de ingresos altos (27%), y el factor más importante fue el sobrepeso y la obesidad.

Detección precoz

Aunque se puede lograr cierta reducción del riesgo mediante medidas de prevención primaria, esas estrategias no pueden eliminar la mayoría de los cánceres de mama. Así pues, la detección precoz con vistas a mejorar el pronóstico y la supervivencia del cáncer de mama sigue siendo la piedra angular del control de este tipo de cáncer.

Un programa de cribado es una empresa mucho más compleja que un programa de diagnóstico precoz. (OMS, 2007).

Independientemente del método de detección precoz utilizado, dos aspectos esenciales para el éxito de la detección precoz poblacional son:

- Una atenta planificación
- Un programa bien organizado y sostenible, que se focalice en el grupo de población adecuado y garantice la coordinación, continuidad y calidad de las intervenciones en todo el continuum asistencial.

La selección como objetivo de grupos de edad inadecuados, por ejemplo mujeres jóvenes con bajo riesgo de cáncer de mama, puede traducirse en una disminución del número de cánceres detectados por mujer sometida a cribado, y reducir así la relación coste/eficacia de la medida. Además, esa focalización en las mujeres más jóvenes obligaría a analizar más tumores benignos y provocaría una sobrecarga innecesaria de los servicios de salud, por los recursos diagnósticos adicionales que entrañaría.

Mamografías de cribado

La mamografía es el único método de cribado que se ha revelado eficaz. Si su cobertura supera el 70%, esta forma de cribado puede reducir la mortalidad por cáncer de mama en un 20%-30% en las mujeres de más de 50 años en los países de ingresos altos. El despistaje, basado en esta técnica, es muy complejo y absorbe muchos recursos, y no se ha hecho ninguna investigación sobre su eficacia en los entornos con recursos escasos.

Autoexploración mamaria

No hay datos acerca del efecto del cribado mediante autoexploración mamaria. Sin embargo, se ha observado que esta práctica ayuda a mentalizar a las mujeres, que se responsabilizan así de su propia salud. En consecuencia, se recomienda la autoexploración para fomentar la toma de conciencia entre las mujeres en situación de riesgo, más que como método de cribado.

CRIBADO DEL CÁNCER DEL CUELLO DEL ÚTERO

El cribado en este caso consiste en someter a pruebas diagnósticas a todas las mujeres que corren el riesgo de padecer cáncer cervicouterino, la mayoría de las cuales no presentará ningún síntoma.

La finalidad es detectar cambios precancerosos en el cuello del útero que pueden provocar cáncer si no se dispensa el debido tratamiento.

El cribado solo es eficaz si existe un sistema bien organizado de seguimiento y tratamiento.

Las mujeres a las que se detectan anomalías necesitan seguimiento, diagnóstico y, quizá, tratamiento, para evitar que el cáncer se desarrolle o para tratarlo en una fase inicial.

Para detectar el cáncer del cuello del útero pueden utilizarse varias pruebas diagnósticas. La prueba de Papanicolaou (citología) es la única que se ha utilizado en grandes grupos de población y se ha demostrado que reduce la incidencia de cáncer cervicouterino y la mortalidad conexas.

Otras pruebas (como la inspección visual con ácido acético o con solución de Lugol, o la detección del virus del papiloma humano) son prometedoras pero todavía no se dispone de datos probatorios comparables de su eficacia. Se están realizando estudios de gran alcance sobre este tema.

Independientemente de la prueba utilizada, la clave de un programa eficaz es llegar a la mayor proporción de mujeres en situación de riesgo con programas de cribado y tratamiento de calidad.

Los programas de cribado organizados concebidos y gestionados a nivel central para llegar al mayor número posible de mujeres en situación de riesgo son preferibles a la detección oportunista.

CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Dos estudios de casos y controles (Selby y Newcomb) han aportado pruebas científicas que inducen a pensar que un método eficaz para detectar el cáncer colorrectal podría ser la sigmoidoscopia, cuyos beneficios pueden llegar a durar diez años.

Sin embargo, dado que en esos estudios no se puede eliminar el efecto del sesgo de selección, es posible que los beneficios de la sigmoidoscopia se hayan sobreestimado. Se están realizando ensayos para evaluar la eficacia de la sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia como métodos de cribado.

Varios ensayos han evaluado el efecto de la prueba de sangre oculta en heces (PSOH). En uno de ellos, realizado en Minnesota (Estados Unidos), se utilizó la PSOH todos los años en un grupo y cada dos años en otro. Inicialmente, el resultado fue que la PSOH anual, a diferencia de la realizada cada dos años, contribuía a reducir la mortalidad por cáncer colorrectal después de un período de unos diez años.

Un informe más reciente, para el que el seguimiento llegó a durar 18 años, mostró una reducción de la mortalidad a un nivel inferior si el cribado se realizaba cada dos años. Otros ensayos, realizados en Europa, también demostraron que el cribado bienal contribuía a reducir la mortalidad.

Es evidente que la principal dificultad que plantea el cribado mediante PSOH es su falta de especificidad, sobre todo si la muestra se rehidrata, lo que aumenta notablemente el costo de estos programas. Además, al parecer la sensibilidad de esta prueba en la detección de adenomas es escasa.

En conjunto, los ensayos sobre la PSOH indican que, tras un período de unos diez años, con la prueba de cribado bienal puede producirse una reducción de hasta un 20% en la mortalidad por cáncer colorrectal, porcentaje que aumenta si el cribado es anual. Con todo, a no ser que se logre un grado de cumplimiento de la prueba elevado, los beneficios que podrían obtenerse en la población general serían mucho menores y no guardarían proporción con el gasto que supondría el programa de cribado.

CRIBADO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Actualmente no se dispone de indicios suficientes para la instauración de programas de cribado del total de la población para la detección precoz del cáncer de próstata en todos los varones.

Para evaluar la eficacia del cribado del cáncer de próstata se han publicado dos grandes ensayos aleatorios:

- El Ensayo para cáncer de próstata, de pulmón, colorrectal y de ovario (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary* [PLCO]) en EE. UU.
- El Estudio Europeo Aleatorizado de Detección de Cáncer de Próstata (*European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer* [ERSPC]) en Europa.

El ensayo PLCO realizó una selección y posterior distribución aleatoria de 76.693 varones para recibir un cribado anual mediante análisis del antígeno prostático específico (PSA) y tacto rectal o atención estándar como control. Tras un seguimiento de 7 años la incidencia del cáncer de próstata por cada 10.000 personas-año fue de 116 (2.820 cánceres) en el grupo de cribado y de 95 (2.322 cánceres) en el grupo de control (cociente de tasas: 1,22). La incidencia de fallecimientos por cada 10.000 personas-año fue de 2,0 (50 fallecimientos) en el grupo de cribado y de 1,7 (44 fallecimientos) en el grupo de control (cociente de tasas: 1,13). Por ello, la conclusión del estudio PLCO llegó a la conclusión de que la mortalidad por cáncer de próstata en individuos con cáncer detectado mediante cribado fue muy baja, y no presentaba diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (nivel de evidencia: 1b).

El estudio ERSPC incluyó un total de 162.243 varones de entre 55 y 69 años. Se les asignó aleatoriamente a un grupo con cribado mediante PSA cada 4 años, de media, o a un grupo de control sin cribado. Durante un seguimiento de 9 años de media la incidencia acumulada del cáncer de próstata fue del 8,2% en el grupo de cribado y del 4,8% en el grupo de control. La diferencia absoluta de riesgo fue de 0,71 por 1.000 varones. Esto significa que debería cribarse a 1.410 varones y deberían tratarse 48 casos de cáncer de próstata adicionales para evitar un fallecimiento por cáncer. Los investigadores del estudio ERSPC llegaron a la conclusión de que el cribado basado en PSA reduciría la tasa de fallecimientos por cáncer de próstata en un 20%, pero se asociaba a un alto riesgo de tratamiento excesivo (nivel de evidencia: 1b).

Ambos ensayos han sido objeto de enorme atención, siendo muy comentados y discutidos en foros científicos. En el ensayo PLCO la tasa de cumplimiento en el grupo de estudio de cribado fue del 85% en las pruebas de PSA, y del 86% en el caso de tacto rectal. Sin embargo, la tasa de contaminación en el grupo de estudio de control fue muy elevada, llegando al 40% el primer año, aumentando hasta el 52% el sexto año la

adecuación de las pruebas de PSA y variando del 41 al 46% en el tacto rectal. Es más, el cumplimiento de la biopsia fue sólo del 40-52% frente al 86% en el estudio ERSPC. Por lo tanto, es posible que el ensayo PLCO nunca pueda determinar si el cribado puede influir en la mortalidad por cáncer de próstata.

En un reciente análisis retrospectivo de la incidencia del Cáncer de Próstata se evaluaron la metástasis del cáncer de próstata y la causa del fallecimiento en un grupo de 11.970 varones incluidos en el grupo de estudio de intervención del estudio ERSPC, y una población de control de 133.287 varones no sometidos a cribado durante un periodo de observación de 8 años. El riesgo relativo (RR) de metástasis del cáncer de próstata en la población sometida a cribado, en comparación con la población de control, fue 0,47 ($p < 0,001$). El RR de mortalidad específica por cáncer de próstata también fue significativamente bajo en el grupo de estudio de cribado (RR: 0,63; $p=0,008$). La reducción absoluta de la mortalidad fue de 1,8 fallecimientos por 1.000 varones. Basándose en esos datos, las verdaderas ventajas del estudio ERSPC sólo serán evidentes tras 10-15 años de seguimiento, especialmente por el impacto que tendrá la reducción del 41% en la metástasis del grupo de estudio de cribado. Además, es preciso esperar a los resultados relativos a la carga económica y a los efectos secundarios resultantes de un cribado más intensivo.

Basándose en los resultados de estos dos grandes ensayos aleatorios, la mayoría, si no todas, de las principales sociedades oncológicas y urológicas, han llegado a la conclusión de que, en la actualidad, el cribado de grandes poblaciones para el cáncer de próstata no es conveniente. En su lugar, debería ofrecerse una detección precoz (cribado oportunista) a pacientes bien informados.

Aún quedarían abiertas dos preguntas con carácter empírico:

1. ¿A qué edad debería iniciarse la detección precoz?
2. ¿Cuál sería el intervalo para las pruebas de PSA y el tacto rectal?

La decisión de someterse a pruebas precoces de PSA debería consensuarse entre el paciente y el médico, teniendo en cuenta la información disponible y las distintas ventajas e inconvenientes. Se ha sugerido una determinación inicial del PSA a los 40 años, sobre la que podría basarse el intervalo de cribado posterior (grado de recomendación: B). Un intervalo de cribado de 8 años podría ser suficiente en varones con niveles iniciales de PSA ≤ 1 ng/ml. No se haría necesario realizar pruebas de PSA adicionales en varones > 75 años y con un PSA inicial ≤ 3 ng/ml debido al riesgo extremadamente bajo de mortalidad por cáncer de próstata.