

# La detección del cáncer de ovario no redujo las muertes

*Un ensayo aleatorizado a gran escala de detección anual de cáncer de ovario, dirigido por investigadores de UCL, no logró reducir las muertes por la enfermedad, a pesar de que uno de los métodos de detección evaluados detectaba los cánceres antes.*

Los resultados del ensayo colaborativo de detección del cáncer de ovario del Reino Unido (UKCTOCS) se han publicado en un informe en la revista médica *The Lancet*.

En el Reino Unido, 4.000 mujeres mueren de cáncer de ovario cada año. Por lo general, no se diagnostica hasta que se encuentra en una etapa tardía y es difícil de tratar.

UKCTOCS fue diseñado para probar la hipótesis de que un método de detección confiable que detecte el cáncer de ovario antes, cuando los tratamientos tienen más probabilidades de ser efectivos, podría salvar vidas.

El último análisis examinó los datos de más de **200.000 mujeres** de 50 a 74 años en el momento del reclutamiento a las que se les dio **seguimiento** durante un promedio de **16 años**. Las mujeres fueron asignadas al azar a uno de tres grupos: sin detección, detección anual mediante ecografía y detección multimodal anual que incluye un análisis de sangre seguido de una ecografía como prueba de segunda línea.

Los investigadores encontraron que, si bien el enfoque que usaba pruebas multimodales logró detectar cánceres en una etapa temprana, **ninguno** de los métodos de detección condujo a una reducción de las muertes.

La detección anterior en UKCTOCS **no se tradujo en salvar vidas**. Los investigadores dijeron que esto destacó la importancia de requerir evidencia de que cualquier prueba de detección potencial para el cáncer de ovario en realidad redujera las muertes, así como la detección temprana de los cánceres.

El profesor Usha Menon (Unidad de Ensayos Clínicos del MRC en UCL), investigador principal de UKCTOCS, dijo: “UKCTOCS **es el primer ensayo que demuestra que las pruebas de detección definitivamente pueden detectar antes el cáncer de ovario**. Sin embargo, este ensayo muy grande y riguroso muestra claramente que la detección mediante cualquiera de los enfoques que probamos no salvó vidas. Por lo tanto, **no podemos recomendar el cribado del cáncer de ovario para la población general utilizando estos métodos**.”

“Estamos decepcionados porque este no es el resultado que nosotros y todos los involucrados en el estudio habíamos esperado y trabajado durante tantos años. **Para salvar vidas, necesitaremos una mejor prueba de detección que detecte el cáncer de ovario antes y en más mujeres que la estrategia de detección multimodal que usamos**”.

Las mujeres de entre 50 y 74 años se inscribieron en el ensayo entre 2001 y 2005. La detección duró hasta 2011 y fue un análisis de sangre anual, monitoreando los cambios en el nivel de la proteína CA125 o una ecografía vaginal anual. Aproximadamente 100,000 mujeres fueron asignadas al grupo sin detección y más de 50,000 mujeres a cada uno de los grupos de detección.

El análisis de sangre detectó un 39% más de cánceres en una etapa temprana (Etapa I / II), mientras que detectó un 10% menos de cánceres en etapa tardía (Etapa III / IV) en comparación con el grupo sin detección. No hubo diferencia en la etapa de los cánceres detectados en el grupo de ultrasonido en comparación con el grupo sin detección.

El análisis inicial de las muertes en el ensayo se realizó en 2015, pero no había datos suficientes en ese momento para concluir si el cribado redujo o no las muertes. Al observar cinco años más de datos de seguimiento de las mujeres involucradas, los investigadores ahora pueden concluir que la prueba de detección no salvó vidas.

El profesor Mahesh Parmar, director de la Unidad de Ensayos Clínicos del MRC en UCL y autor principal del artículo, dijo: "Ha habido mejoras significativas en el tratamiento de la enfermedad avanzada en los últimos 10 años, desde que finalizó el cribado en nuestro ensayo. Nuestro ensayo mostró que la detección no fue eficaz en mujeres que no presentan ningún síntoma de cáncer de ovario; en las mujeres que tienen síntomas, el diagnóstico temprano, combinado con este mejor tratamiento, aún puede marcar una diferencia en la calidad de vida y, potencialmente, mejorar los resultados. Además de esto, obtener un diagnóstico rápidamente, sea cual sea la etapa del cáncer, es sumamente importante para las mujeres y sus familias".

El profesor Ian Jacobs, de la Universidad de Nueva Gales del Sur (UNSW Sydney), un coinvestigador que ha dirigido el programa de investigación de detección del cáncer de ovario desde 1985 y que fue investigador principal de UKCTOCS de 2001 a 2014, dijo: "Mi agradecimiento a miles de mujeres, profesionales de la salud e investigadores que hicieron posible este ensayo. La estrategia de detección multimodal tuvo éxito en la detección del cáncer de ovario en una etapa más temprana, pero lamentablemente eso no salvó vidas. Esto es profundamente decepcionante y frustrante dada la esperanza de todos los involucrados de que salvaríamos las vidas de miles de mujeres que se ven afectadas por el cáncer de ovario cada año".

El profesor Jacobs señaló: "El cribado poblacional del cáncer de ovario solo puede respaldarse si se demuestra que una prueba reduce las muertes en un futuro ensayo controlado aleatorio. Tengo la esperanza de que eventualmente se encuentre una nueva prueba de detección eficaz, pero se necesitarán muchos años para realizar una gran prueba de la prueba. Siendo realistas, esto significa que tenemos que aceptar a regañadientes que la detección de cáncer de ovario en la población está a más de una década de distancia".

Los participantes han donado una gran cantidad de muestras y datos del ensayo para futuras investigaciones. Este recurso, denominado Cohorte Longitudinal de Mujeres UKCTOCS (UKLWC), está siendo utilizado ahora por investigadores de todo el mundo, lo que ayuda a mejorar la comprensión del cáncer de ovario, así como otros cánceres y otras enfermedades como las enfermedades cardiovasculares.

Los investigadores dicen que el estudio también ha generado conocimientos sobre la mejor manera de diseñar, realizar y analizar un ensayo clínico aleatorizado a gran escala, especialmente en personas que no presentan signos de enfermedad. Estos conocimientos serán útiles para ensayos futuros en todas las áreas de la salud. También ha contribuido a los avances en la evaluación de riesgos, la prevención y el diagnóstico del cáncer de ovario.

El ensayo UKCTOCS fue financiado por el programa NIHR Health Technology Assessment (HTA) y las organizaciones benéficas Cancer Research UK y The Eve Appeal.

Michelle Mitchell, directora ejecutiva de Cancer Research UK, dijo: "Los ensayos no siempre encuentran el resultado que esperábamos, pero necesitamos estudios a largo plazo como este para saber si las nuevas pruebas salvan vidas. Cancer Research UK continuará financiando información vital sobre formas agresivas de cáncer de ovario para que podamos reducir el impacto de esta enfermedad.

"Las pruebas de detección son para personas sin síntomas, por lo que es importante que, si nota cambios inusuales o persistentes, hable con su médico. Los síntomas del cáncer de ovario pueden ser bastante vagos y similares a los síntomas causados por afecciones menos graves, lo que puede dificultar la detección de la enfermedad. Ya sea que necesite ir al baño con más frecuencia, dolor, hinchazón o cualquier otra cosa, pregúntele a su médico de cabecera; en la mayoría de los casos, no será cáncer, pero es mejor que lo revisen".

El profesor Nick Lemoine, director médico de la Red de Investigación Clínica del NIHR, dijo: “Estos importantes hallazgos de un ensayo a gran escala, en el que participaron 200.000 participantes, muestran que la detección anual no logró reducir las muertes por cáncer de ovario.

“Sin embargo, es importante tener en cuenta que los resultados negativos pueden ser tan importantes como positivos. El estudio ha proporcionado nuevas pruebas e importantes conocimientos sobre cómo realizar y analizar futuros ensayos clínicos aleatorizados a gran escala sobre el cáncer de ovario, con la esperanza de que esto prevenga y diagnostique esta enfermedad de manera más eficaz en el futuro.

"Agradecemos a todas las personas que participaron".

Athena Lamnisos, directora ejecutiva de The Eve Appeal, dijo: "El umbral para introducir un programa nacional de detección del cáncer es un beneficio de mortalidad. Por supuesto, esto es clave: salvar vidas. Es decepcionante que este programa de investigación no haya mostrado una reducción en la mortalidad de ovario cáncer y, por lo tanto, no se puede recomendar como programa nacional de detección. Sin embargo, el impacto que tuvo en el diagnóstico temprano es impresionante e importante.

“El cáncer de ovario se diagnostica con mucha frecuencia en la etapa 3 o 4 y cambiar el diagnóstico una etapa antes marca una gran diferencia tanto en las opciones de tratamiento como en la calidad de vida. Un diagnóstico temprano a menudo reducirá la cantidad y la intensidad del tratamiento, y esto marca la diferencia para las mujeres y sus familias que viven con cáncer. También puede haberles dado un tiempo más valioso con sus seres queridos".

## THE LANCET

# **Cribado de la población con cáncer de ovario y mortalidad después de un seguimiento a largo plazo en el Ensayo Colaborativo de Cribado de Cáncer de Ovario del Reino Unido (UKCTOCS): un ensayo controlado aleatorio**

*Usha Menon, Aleksandra Gentry-Maharaj, Matthew Burnell, Naveena Singh, Andy Ryan, Chloe Karpinskyj, Giulia Carlino, Julie Taylor, Susan K Massingham, Maria Raikou, Jatinderpal K Kalsi, Robert Woolas, Ranjit Manchanda, Rupali Arora, Laura Casey, Anne Dawney, Stephen Dobbs, Simon Leeson, Tim Mould, Mourad W Seif, Aarti Sharma, Karin Williamson, Yiling Liu, Lesley Fallowfield, Alistair J McGuire, Stuart Campbell, Steven J Skates, Ian J Jacobs, Mahesh Parmar*

Published **Online** May 12, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00731-5)

### **Resumen**

El cáncer de ovario sigue teniendo un mal pronóstico y la mayoría de las mujeres diagnosticadas con enfermedad avanzada. Por lo tanto, llevamos a cabo el Ensayo Colaborativo de Cribado del Cáncer de Ovario (UKCTOCS) del Reino Unido para determinar si el cribado de la población puede

reducir las muertes debidas a la enfermedad. Divulgamos sobre la mortalidad por cáncer de ovario después de un seguimiento a largo plazo en UKCTOCS.

## Métodos

En este ensayo controlado aleatorio, se reclutó a mujeres posmenopáusicas de 50 a 74 años de 13 centros en fideicomisos del Servicio Nacional de Salud en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte. Los criterios de exclusión fueron ooforectomía bilateral, neoplasias malignas de ovario o no ováricas activas o aumento del riesgo de cáncer de ovario familiar. El sistema de gestión del ensayo confirmó la elegibilidad y asignó al azar a los participantes en bloques de 32 utilizando números aleatorios generados por computadora para el cribado multimodal anual (MMS), el cribado por ultrasonido transvaginal anual (USS) o ningún cribado, en una proporción de 1: 1: 2. El seguimiento se realizó a través de registros nacionales.

El resultado primario fue la muerte por cáncer de ovario o de trompas (criterios de la OMS 2014) para el 30 de junio de 2020. Los análisis se realizaron por intención de detección, comparando MMS y USS por separado sin detección mediante la prueba versátil. Los investigadores y los participantes conocían el tipo de cribado, mientras que el comité de revisión de resultados estaba enmascarado al grupo de asignación al azar. Este estudio está registrado con ISRCTN, 22488978 y [ClinicalTrials.gov](https://ClinicalTrials.gov) , [NCT00058032](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00058032) .

## Recomendaciones

Entre el 17 de abril de 2001 y el 29 de septiembre de 2005, de 1 243 282 mujeres invitadas, 202 638 fueron reclutadas y asignadas al azar, y 202 562 se incluyeron en el análisis: 50 625 (25,0%) en el grupo MMS, 50 623 (25,0%) en el grupo USS y 101 314 (50,0%) en el grupo sin detección. En una mediana de seguimiento de 16 · 3 años (IQR 15 · 1–17 · 3), 2055 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de ovario o de trompas: 522 (1 · 0%) de 50625 en el grupo MMS, 517 (1 · 0%) de 50 623 en el grupo USS y 1016 (1 · 0%) de 101 314 en el grupo sin detección. En comparación con ningún examen de detección, hubo un aumento del 47,2% (IC del 95%: 19,7 a 81,1) en la etapa I y una disminución del 24,5% (-41,8 a -2,0) en la incidencia de la enfermedad en el estadio IV en el grupo MMS. En general, la incidencia de enfermedad en estadio I o II fue 39,2% (IC del 95%: 16,1 a 66,9) más alta en el grupo de MMS que en el grupo sin detección, mientras que la incidencia de la enfermedad en estadio III o IV fue 10,2% (-21,3 a 2,4) menor. 1206 mujeres murieron a causa de la enfermedad: 296 (0 · 6%) de 50 625 en el grupo MMS, 291 (0 · 6%) de 50 623 en el grupo USS y 619 (0 · 6%) de 101 314 en el sin grupo de cribado. No se observó una reducción significativa en las muertes por cáncer de ovario y de trompas en los grupos MMS ( $p = 0 · 58$ ) o USS ( $p = 0 · 36$ ) en comparación con el grupo sin detección.

## Interpretación

La reducción en la incidencia de la enfermedad en estadio III o IV en el grupo de MMS no fue suficiente para traducirse en vidas salvadas, lo que ilustra la importancia de especificar la mortalidad por cáncer como el resultado primario en los ensayos de detección. Dado que los exámenes de detección no redujeron significativamente las muertes por cáncer de ovario y de trompas, no se pueden recomendar los exámenes de detección en la población general.

## Fondos

Instituto Nacional de Investigación en Salud, Investigación del Cáncer del Reino Unido y The Eve Appeal.

## Introducción

El cáncer de ovario sigue siendo el más mortal de todos los cánceres ginecológicos. La mayoría de los pacientes (58%) se diagnostican en un estadio avanzado (III o IV), que se asocia con una supervivencia deficiente (la supervivencia a 5 años es del 27% para el estadio III y del 13% para el cáncer de ovario en estadio IV).<sup>1</sup>

Las tasas de supervivencia superiores al 90% en mujeres detectadas en la etapa I<sup>1</sup> ha impulsado los esfuerzos internacionales en la detección temprana, a lo largo de cuatro décadas.<sup>2, 3, 4, 5, 6</sup>

Todos los ensayos han utilizado combinaciones del biomarcador CA125 e imágenes pélvicas mediante ecografías transvaginales (TVS). A pesar de estos extensos esfuerzos, hasta la fecha no hay evidencia de que la detección del cáncer de ovario salve vidas.<sup>7 8,9</sup>

En nuestro ensayo aleatorizado multicéntrico (Ensayo colaborativo del Reino Unido de detección del cáncer de ovario [UKCTOCS]), 202638 mujeres de la población general fueron asignadas al azar a dos grupos de detección anuales: detección multimodal (MMS; CA125 longitudinal y TVS de segunda línea) y detección por ultrasonido (USS; prueba de primera y segunda línea de TVS) y un grupo sin detección. Informamos anteriormente (mediana de seguimiento de 11.1 años), que una proporción absoluta del 13% más de mujeres con cáncer de ovario, de trompas y peritoneal fueron diagnosticadas con enfermedad en estadio I o II en el grupo de MMS que en el grupo sin detección no hubo cambios de etapa en el grupo USS. No hubo evidencia de una reducción en las muertes específicas por enfermedad en ninguno de los grupos evaluados en comparación con el grupo sin detección mediante la versión de Cox de la prueba de rango logarítmico.<sup>9</sup>

Por lo tanto, nuestro objetivo era continuar el seguimiento e informar aquí sobre los efectos de mortalidad a largo plazo del cribado del cáncer de ovario en UKCTOCS.

## Investigación en contexto

### Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en PubMed desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2020, sin restricciones de idioma, para los ensayos controlados aleatorios de detección del cáncer de ovario que informaron datos de mortalidad. Se utilizaron las siguientes palabras clave para buscar en la base de datos: "cáncer de ovario" y "ensayo controlado aleatorio" y "detección" y "mortalidad". Encontramos dos publicaciones relevantes. En el Ensayo Colaborativo de Cribado del Cáncer de Ovario del Reino Unido (UKCTOCS; n = 202638), con una mediana de seguimiento de 11.1 años, no se observó una reducción significativa de las muertes por cáncer de ovario en ninguno de los grupos de cribado (multimodal o ecográfico) en comparación con el grupo sin cribado. Se observó una reducción en las muertes, pero se retrasó y solo se hizo evidente después de unos 7 años. Se sugirió que un 15% menos de mujeres en el grupo de cribado multimodal y un 11% menos en el grupo de cribado por ultrasonido murieron de cáncer de ovario en comparación con el grupo sin cribado. Además, una proporción significativamente mayor (13%) de mujeres con cánceres de ovario

en el grupo multimodal pero no en el grupo de ecografía se encontró en una etapa más temprana (etapa I y II) en comparación con el grupo sin detección. Como los datos no respondieron definitivamente a la pregunta de si el cribado salvó vidas, se continuó con el seguimiento para recopilar más pruebas. El brazo de detección del cáncer de ovario del ensayo de cáncer de ovario colorrectal de próstata y pulmón (PLCO) en los EE. UU. Es el único otro ensayo controlado aleatorizado grande (n = 78 216) que explora el beneficio de la mortalidad. Después de un seguimiento prolongado (mediana 14.7 años),

### **Valor agregado de este estudio**

El seguimiento a largo plazo (seguimiento medio > 16 años después del reclutamiento) en el mayor ensayo de cribado de cáncer de ovario, según nuestro conocimiento, proporciona nueva evidencia definitiva de que ninguno de los enfoques de cribado utilizados en el UKCTOCS redujo las muertes por cáncer de ovario, en comparación con ningún cribado. Este resultado fue a pesar de un aumento del 47,2% en la incidencia de mujeres con cáncer de ovario y de trompas diagnosticadas en estadio I y una disminución del 24,5% en las diagnosticadas con enfermedad en estadio IV en el grupo multimodal en comparación con el grupo sin detección. Sin embargo, es importante destacar que solo hubo una disminución del 10,2% en la incidencia general de la enfermedad en estadio III o IV.

### **Implicaciones de toda la evidencia disponible**

Actualmente, no se puede recomendar el cribado de la población general para el cáncer de ovario y de trompas con cualquiera de los enfoques utilizados en UKCTOCS. Necesitamos una estrategia de detección que pueda detectar el cáncer de ovario y de trompas en mujeres asintomáticas incluso antes en su curso y en una mayor proporción de mujeres que las pruebas utilizadas en el ensayo. Mientras tanto, nuestros resultados enfatizan la importancia de tener la mortalidad por cáncer de ovario y de trompas como el resultado principal en los ensayos de detección.

## **Métodos**

### **Diseño del estudio y participantes**

Hicimos un ensayo controlado aleatorizado (UKCTOCS) de mujeres posmenopáusicas de 50 a 74 años de la población general reclutadas a través de 13 centros en Fideicomisos del Servicio Nacional de Salud (NHS) en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte con el uso de registros de edad y sexo de 27 fideicomisos de atención primaria.<sup>10</sup>

Encargamos software especializado del NHS para seleccionar al azar a mujeres de 50 a 74 años y luego marcarlas en los registros de los fideicomisos de atención primaria y permitir la transferencia electrónica de sus datos personales y de práctica general. Luego enviamos invitaciones personales a las mujeres y registramos las respuestas en el sistema de gestión del ensayo. Las mujeres asistieron a una clínica de reclutamiento en el centro regional donde vieron un video informativo, completaron un cuestionario de reclutamiento y dieron su consentimiento por escrito y una muestra de suero de referencia. Escaneamos los cuestionarios de contratación en el centro de coordinación en un sistema de gestión de ensayos a medida.

Los criterios de inclusión fueron 50-74 años de edad y estado posmenopáusico. Los criterios de exclusión fueron ooforectomía bilateral, neoplasias malignas de ovario o no ováricas activas o aumento del riesgo de cáncer de ovario familiar.

La aprobación ética fue proporcionada por los Comités de Ética de Investigación Multicéntricos del Noroeste del Reino Unido (00/8/34) el 23 de junio de 2000. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito. El diseño del ensayo se publicó anteriormente y el protocolo está disponible en línea.<sup>9, 10, 11, 12</sup>

### **Aleatorización y enmascaramiento**

El sistema de gestión del ensayo confirmó la elegibilidad y luego asignó al azar a las mujeres utilizando la declaración de asignación al azar de Visual Basic y la función RND a un cribado anual utilizando la estrategia MMS o USS, o sin cribado en una proporción de 1: 1: 2. El sistema de gestión del ensayo asignó un conjunto de 32 números aleatorios a cada centro regional, de los cuales ocho se asignaron a MMS, ocho a USS y los 16 restantes a ningún examen. Asignamos aleatoriamente a cada voluntario sucesivo dentro del centro regional a uno de los números y, posteriormente, los asignamos aleatoriamente a un grupo. Los investigadores y los participantes conocían la asignación a los grupos, pero los miembros del comité de resultados estaban enmascarados al grupo de asignación al azar.

### **Procedimientos**

El cribado anual en el grupo de MMS utilizó mediciones de CA125 en suero, y el patrón a lo largo del tiempo se interpretó utilizando el cálculo del riesgo de cáncer de ovario (ROCA).<sup>13</sup> que identifica aumentos significativos en la concentración de CA125 por encima de la línea de base. Sobre la base del riesgo, las mujeres se clasificaron en riesgo normal (detección anual), intermedio (repetir la prueba CA125 ROCA en 3 meses) y elevado (repetir la prueba CA125 ROCA y USS transvaginal como prueba de segunda línea en 6 semanas). El cribado anual en el grupo USS utilizó TVS como prueba principal, que se clasificó como normal (cribado anual), insatisfactorio (repetir en 3 meses) o anormal (escaneo con un ecografista experimentado dentro de las 6 semanas). En ambos grupos, las mujeres con anomalías persistentes fueron evaluadas por un médico del ensayo y remitidas al NHS, donde se sometieron a una mayor investigación o cirugía. Las mujeres que se sometieron a cirugía o biopsia por sospecha de cáncer de ovario después de la evaluación clínica se consideraron positivas para la detección.

Se vinculó a las mujeres mediante su número del NHS con los datos nacionales de registro de cáncer y defunciones y los registros de estadísticas de episodios hospitalarios ( apéndice p 4 ). En junio de 2020 se envió un cuestionario adicional a un subconjunto de participantes que habían salido de los registros nacionales o para quienes no era posible a partir de los datos de Estadísticas de episodios hospitalarios determinar si se habían extirpado ambos ovarios.

A lo largo del ensayo, interrogamos las fuentes disponibles para identificar a las mujeres diagnosticadas con cualquiera de los 19 códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) -10 para un posible cáncer de ovario o de trompas y recuperamos copias de las notas médicas.<sup>12, 14</sup>

La única excepción fueron las mujeres con neoplasia maligna sin especificación del sitio (ICD-10 C80), que también tenían otro registro de cáncer no ovárico, tubárico o peritoneal. Las notas médicas, con cualquier mención del grupo de asignación al azar redactada, fueron revisadas por el comité de revisión de resultados que consta de patólogos ginecológicos y oncólogos (NS, RM, RW, RA, LC, AS y KW). El comité de revisión de resultados asignó el sitio del cáncer (es decir, ya sea de

ovario, de trompas u otro sitio utilizando un algoritmo preespecificado previamente auditado),<sup>14</sup> Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2014 , el estadio, grado, morfología, tipo de cáncer de ovario y causa de muerte. Definimos el cáncer de ovario y de trompas mediante la clasificación de la OMS de 2014<sup>15, 16</sup>, y muerte por cáncer de ovario y de trompas en función de la progresión de la enfermedad (lesiones nuevas o aumentadas en el tamaño de las lesiones previamente documentadas en las imágenes, empeoramiento clínico o aumento de las concentraciones de biomarcadores). En la clasificación de la OMS de 2014, se revisó la definición de cánceres peritoneales primarios. El presidente del comité de revisión de resultados (NS) revisó los 41 cánceres previamente clasificados como peritoneales primarios según la clasificación de 2003 de la OMS.<sup>9</sup>

El comité de revisión de resultados reestructuró todos los cánceres de ovario y de trompas utilizando los criterios de la FIGO 2014 (previamente clasificados mediante la FIGO 2003) diagnosticados en 2001-14.

## Resultados

El resultado primario fue la muerte por cáncer de ovario (ICD-10 C56) o de trompas (ICD-10 C57 . 0). El cáncer de ovario incluye el cáncer de ovario no epitelial primario, el cáncer de ovario epitelial limítrofe y el cáncer de ovario epitelial invasivo. Como se indicó anteriormente, el cáncer de ovario se definió utilizando la definición revisada de la OMS de 2014 <sup>15 16</sup>. La asignación del sitio contrasta con el análisis de mortalidad anterior (censura el 31 de diciembre de 2014), que utilizó la definición de 2003 de la OMS.<sup>17</sup>

La mayoría (40 de 41) de los cánceres peritoneales primarios previamente clasificados según los criterios de la OMS 2003 se reclasificaron como cánceres de ovario o de trompas. Los resultados secundarios fueron la incidencia y el estadio del cáncer de ovario y de trompas. Para todos los resultados, se realizó un análisis de subgrupos para el cáncer de ovario y de trompas epitelial invasivo. Todos los datos de resultado se mantuvieron confidenciales hasta su desenmascaramiento. La tasa de letalidad por etapa fue un resultado post hoc.

## Análisis estadístico

En el análisis anterior (censura el 31 de diciembre de 2014), hubo 358 muertes por cáncer de ovario y de trompas en el grupo sin detección <sup>9</sup> . En comparación con el grupo sin detección, la reducción media estimada de la mortalidad relativa en las muertes fue del 11% (modelo Cox  $p = 0 \cdot 24$ ) en el grupo MMS y del 9% (modelo Cox  $p = 0 \cdot 32$ ) en el grupo USS. Cualquier reducción de la mortalidad solo fue aparente aproximadamente siete años después de la asignación al azar. 162 (45%) de 358 de las muertes en el grupo sin detección durante 2001-14 ocurrieron antes de los 7 años. En 2015, para las comparaciones sin cribado versus MMS o USS, estimamos que 233 eventos adicionales del grupo sin cribado darían un poder del 80% a un nivel de significancia bilateral del 5% para una diferencia en la mortalidad relativa del 25% durante el largo plazo. (2015-2020) de seguimiento, condicionado a la reducción de la mortalidad observada del 11%. Esta estimación se tradujo en un tamaño de muestra objetivo de 591 eventos generales en el grupo sin detección: los 233 nuevos eventos y el 73% (431 de 591) del total de eventos de grupo sin detección ocurrirían después de los 7 años. No se realizó ningún ajuste formal a la prueba por haber analizado previamente los datos en 2015 o haber realizado dos comparaciones de grupos de pantalla. En su lugar, decidimos describir abiertamente los problemas de multiplicidad y reconocer los valores  $p$  no

ajustados. Como el número de eventos fue menor de lo previsto en la fecha de censura planificada del 31 de diciembre de 2018, el seguimiento se extendió con una nueva fecha de censura del 30 de junio de 2020.

Se crearon estadísticas descriptivas sobre la muerte y la incidencia del cáncer de ovario, incluidas tabulaciones de histología, estadio y tipo de pantalla por grupo. El análisis primario de mortalidad se modificó con respecto al informe de 2016, en el que usamos una versión de Cox de la prueba de rango logarítmico,<sup>9</sup> que es más poderoso bajo riesgos proporcionales. Para el análisis actual, discutimos ampliamente el mejor enfoque dentro de los comités de gestión y dirección de ensayos, y consultamos a 12 expertos internacionales independientes en estadística, ensayos y detección. Los detalles y los motivos que sustentan este importante cambio se informan por separado.<sup>18</sup>

En resumen, dada la evidencia externa acumulada de efectos retardados en la mortalidad en los ensayos de detección, la mayoría de los expertos apoyaron el cambio en el análisis primario a una prueba que fuera sensible a los efectos retardados. Elegimos la prueba versátil que era independiente de la forma específica del efecto de detección. La prueba versátil, descrita en 2016,<sup>18</sup> es una prueba de combinación de tres estadísticos de prueba de rango logarítmico ( $Z_1, Z_2, Z_3$ ), que cubre los efectos tempranos, constantes y tardíos respectivamente ( apéndice p 3 ). Todos los análisis se realizaron con la intención de cribar. El análisis de mortalidad primario fue un MMS versus ningún cribado y USS versus ningún análisis de cribado del resultado primario utilizando la prueba versátil,<sup>19</sup> con un modelo de Royston-Parmar para estimar las diferencias de supervivencia. Se definió el tiempo de supervivencia desde la fecha de asignación al azar ( $t_0 = 0$ ) hasta la fecha de muerte debido a cáncer de ovario o de trompas o censura, o antes si el voluntario murió por otra causa o se perdió durante el seguimiento. No se hicieron concesiones para la detección del incumplimiento (grupos de estudio) o la contaminación (ningún grupo de detección). Describimos las características potenciales dependientes del tiempo del efecto de detección mediante la estimación de la razón de riesgo (HR) y la diferencia de supervivencia absoluta en los puntos de tiempo preespecificados de 5, 10, 15 y 18 años (el seguimiento máximo fue de 19 · 3 años) utilizando un modelo paramétrico flexible de Royston-Parmar ( apéndice p 3 ).

Realizamos dos análisis secundarios del resultado primario. Ajustamos un modelo de Cox de riesgos proporcionales a los datos de los resultados primarios. Para permitir un análisis formal de los efectos tardíos del cáncer de ovario, no sujeto a problemas de reutilización de datos y pruebas múltiples, también ajustamos un modelo de Cox a los nuevos datos adquiridos desde el 1 de enero de 2015. Tanto los métodos como los resultados de Los análisis de sensibilidad se detallan en el apéndice (págs. 8–9). La supervivencia desde el diagnóstico en mujeres con cáncer de ovario y de trompas en el grupo sin detección también se comparó con las tasas de supervivencia nacionales ajustadas por edad y período a 1, 5 y 10 años. Realizamos un análisis de subgrupos mediante la prueba versátil de muerte por cáncer de ovario y de trompas epitelial invasivo, en la que se censuraron otros cánceres de ovario en el momento de la muerte.

Para el resultado secundario, la incidencia acumulada de cáncer de ovario y de trompas se presentó gráficamente mediante métodos estándar de Kaplan-Meier, según el tiempo transcurrido desde la asignación al azar hasta el diagnóstico. La muerte por otras causas y la salpingooforectomía bilateral fueron hechos de censura. La censura administrativa fue la misma que para el análisis de mortalidad (30 de junio de 2020). Las tasas de incidencia de cáncer de ovario y de

trompas se exploraron de forma paramétrica utilizando un modelo de Royston-Parmar que permitió específicamente la exploración de las funciones de riesgo subyacentes para la incidencia de cáncer. Para el resultado secundario de la incidencia de cáncer de ovario y de trompas por estadio, y el análisis de subgrupos de cánceres de ovario y de trompas epiteliales invasivos, se utilizaron cocientes de tasas de incidencia con IC del 95% para comparar los grupos sin detección versus MMS y USS por separado.

Usamos Stata, versión 16 (función `verswlr` de prueba versátil) para todos los análisis estadísticos. Los resultados fueron verificados de forma independiente por un estadístico diferente utilizando R, versión 4.0.2 (prueba versátil `logrank.maxtest` del paquete `nph`). Este ensayo está registrado en ISRCTN, 22488978 y [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00058032) , [NCT00058032](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00058032) .

### **Papel de la fuente de financiación**

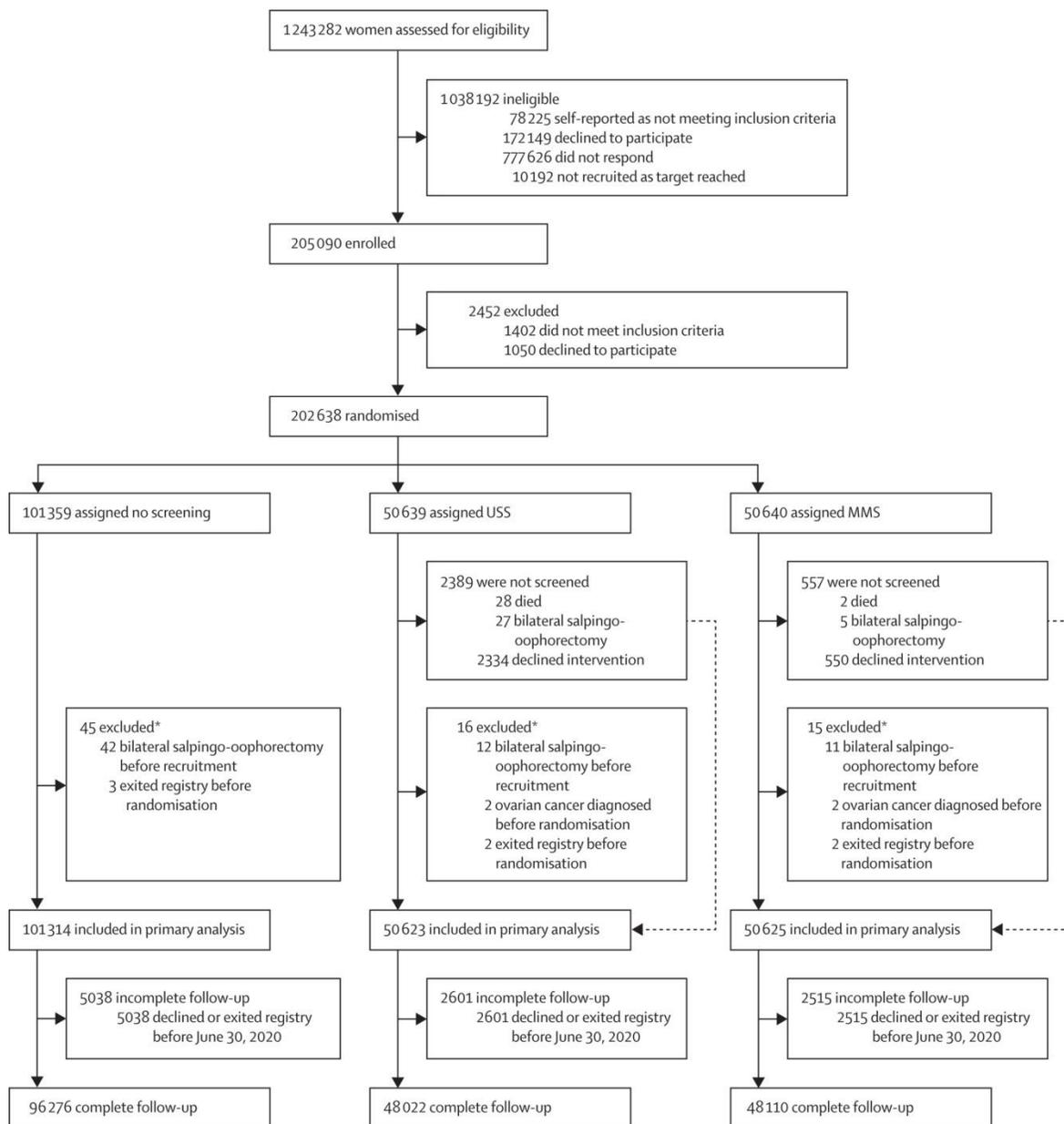
Los patrocinadores del estudio no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción del informe.

### **Resultados**

Entre el 17 de abril de 2001 y el 29 de septiembre de 2005, invitamos a 1 243 282 mujeres a participar y asignamos al azar a 202 638 (16,3% de 1 243 282; [figura 1](#)).<sup>10</sup>

Dimos seguimiento a los participantes hasta el 30 de junio de 2020. La cohorte final elegible para el análisis consistió en 202 562 (> 99 · 9%) de 202 638 mujeres: 50 625 (> 99 · 9%) en el grupo MMS, 50 623 (> 99,9%) en el grupo USS y 101 314 (> 99,9%) en el grupo sin cribado. Se excluyeron 76 (<0,1%) mujeres (15 [<0,1%] en el grupo MMS; 16 [<0,1%] en el grupo USS; y 45 [<0,1%] en el grupo no grupo de cribado; [figura 1](#)) ya que tenían salpingooforectomía bilateral, cáncer de ovario antes de unirse al ensayo o habían salido del registro antes de la asignación al azar. Como se informó anteriormente, las características iniciales se equilibraron entre los grupos.<sup>9</sup>

El examen finalizó el 31 de diciembre de 2011. Realizamos 673 345 exámenes anuales: 345 570 en el grupo MMS y 327 775 en el grupo USS. El cumplimiento del cribado fue alto (81% en el grupo MMS y 78% en el grupo USS) y las mujeres se sometieron a una mediana de ocho cribados anuales.<sup>9</sup>



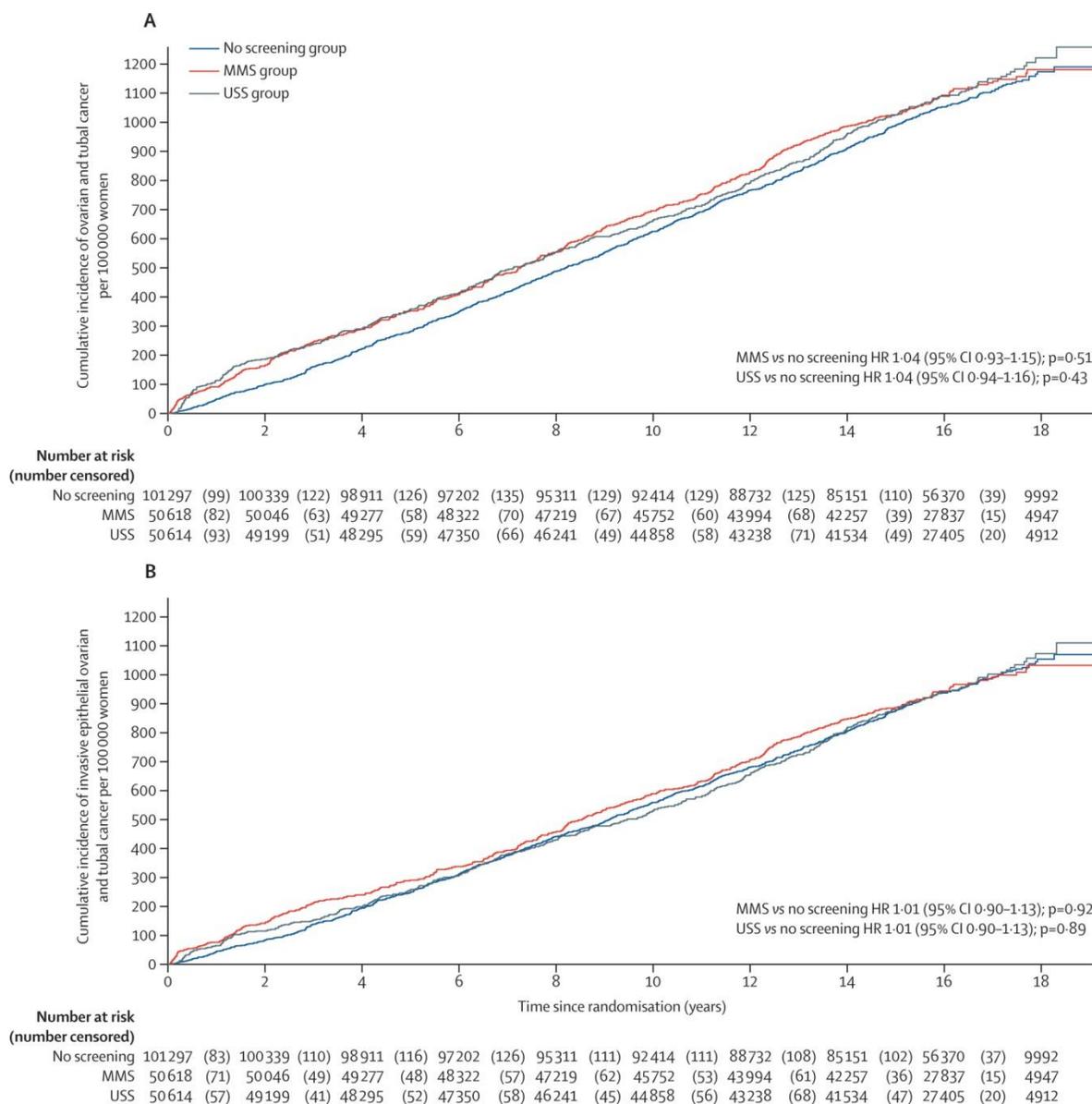
Después del final del examen anual el 31 de diciembre de 2011, todas las mujeres fueron seguidas hasta la fecha de censura del 30 de junio de 2020. El seguimiento completo hasta la censura o la muerte fue posible en 192 478 (95 · 0%) mujeres (48 110 [95 · 0%] en el grupo MMS; 48 022 [94 · 9%] en el grupo USS; y 96 276 [95 · 0%] en el grupo sin detección) resultando en 3 · 16 millones de mujeres-año. La mediana de seguimiento fue de 16 · 3 años (IQR 15 · 1–17 · 3) para todos los grupos.

Identificamos 4482 mujeres con los 19 códigos ICD-10 preespecificados para un posible cáncer de ovario y de trompas que fueron revisadas por el comité de revisión de resultados ([apéndice p 5](#)). De ellos, se confirmó que 2055 (45,9%) tenían cáncer de ovario o de trompas ([tabla 1](#)). La incidencia de cáncer de ovario y de trompas por 100 000 mujeres-año fue 67 · 7 (95% CI 61 · 9-73 · 5; 522 cánceres; 770 967 mujeres-año) en el grupo MMS, 68 · 2 (62 · 4 –74 · 1; 517 cánceres; 755 677 mujeres-año) en el grupo USS, y 65 · 4 (61 · 4–69 · 4; 1016 cánceres; 1552703 mujeres-año) en el grupo sin cribado ([apéndice p 11](#)). [La figura 2A](#) proporciona las tasas acumulativas de cáncer de Kaplan-Meier para todas las mujeres y la [figura 2B](#) proporciona tasas acumulativas de cáncer de

Kaplan-Meier para cánceres epiteliales invasivos de ovario y trompas. Ambas gráficas muestran un mayor número de diagnósticos de cáncer en los grupos de cribado durante el primer año de cribado, lo que refleja el tiempo de espera hasta el diagnóstico alcanzado por el cribado. La diferencia se mantuvo en gran medida a lo largo de la fase de detección antes de que el grupo sin detección se pusiera al día aparente durante el período prolongado de seguimiento después del final de la detección. Sin embargo, el patrón de recuperación en el grupo USS fue menos pronunciado, y esta observación se aclara con las funciones de riesgo del modelo de Royston-Parmar ( [apéndice págs. 19-20](#) ), en las que la tasa de incidencia de cáncer cae por debajo del grupo sin detección entre los años 4 y 14 aproximadamente, antes de volver a subir por encima de la tasa del grupo sin detección.

**Tabla 1 Cánceres de ovario y de trompas agrupados por sitio primario y estado de detección**

<https://www.thelancet.com/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl1&pii=S0140-6736%2821%2900731-5>



**Figura 2 Incidencia acumulada de Kaplan-Meier por 100000 mujeres para todos los cánceres de ovario y de trompas (A) y para los cánceres de ovario y de trompas epiteliales invasivos (B)**

En general, 1805 (87,8%) de 2055 mujeres (452 [0,9%] en el grupo MMS; 445 [0,9%] en el grupo USS; 905 [0,9%] en el grupo sin detección) tenía cánceres epiteliales invasivos de ovario o de trompas. La proporción de los cánceres de tipo II más agresivos (79,2% en el grupo MMS; 82,2% en el grupo USS y 76,4% en el grupo sin detección) fue similar entre los grupos ( [apéndice p 6](#) ). A los 9,5 años después del final del cribado, en comparación con el grupo sin cribado, hubo un 47,2% (IC del 95%: 19,7 a 81,1) mayor incidencia de enfermedad en estadio I y un 24,5% (-41 · 8 a -2 · 0) menor incidencia de enfermedad en estadio IV en el grupo MMS ( [tabla 2](#) ). En general, hubo un 39,2% (IC del 95%: 16,1 a 66,9) mayor incidencia de enfermedad en estadio I o II y un 10,2% (-21,3 a 2,4) menor incidencia de estadio III o Enfermedad intravenosa en el grupo MMS en comparación con el grupo sin detección. Para el análisis de subgrupos de cánceres epiteliales invasivos de ovario y de trompas, persistieron los cambios en la distribución de estadios en el grupo de MMS en comparación con el grupo sin detección. No hubo evidencia de un cambio en la incidencia en ninguna etapa en el grupo de USS en comparación con el grupo sin detección.

**Tabla 2 Resumen de incidencia y tasa de letalidad por estadio FIGO 2014 para cáncer de ovario y de trompas**

<https://www.thelancet.com/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl2&pii=S0140-6736%2821%2900731-5>

		Etapa FIGO 2014					Total
		I	II	III	IV	Incapaz de poner en escena	
		<b>Cánceres de ovario y de trompas (clasificación de la OMS de 2014)</b>					
		*					
		-					
		Sin proyección					
Casos		212 (20 · 9%)	73 (7 · 2%)	510 (50 · 2%)	208 (20 · 5%)	13 (1 · 3%)	1016
Fallecidos		20 (9 · 4%)	24 (32 · 9%)	391 (76 · 7%)	174 (83 · 7%)	10 (76 · 9%)	609 (59 · 9%)
		<b>MMS</b>					
Casos		155 (29 · 7%)	42 (8 · 0%)	242 (46 · 4%)	78 (14 · 9%)	5 (1 · 0%)	522
Fallecidos		23 (14 · 8%)	16 (38 · 1%)	190 (78 · 5%)	62 (79 · 5%)	4 (80 · 0%)	291 (55 · 7%)

Etapa FIGO 2014						Total
	I	II	III	IV	Incapaz de poner en escena	
USS						
Casos	121 (23 · 4%)	36 (7 · 0%)	253 (48 · 9%)	105 (20 · 3%)	2 (0 · 4%)	517
Fallecidos	8 (6 · 6%)	6 (16 · 7%)	188 (74 · 3%)	88 (83 · 8%)	2 (100 · 0%)	290 (56 · 1%)
Diferencias entre grupos en los casos en comparación con ningún examen a los 9,5 años después del final del examen						
†						
MMS	47 · 2% (19 · 7 a 81 · 1)	15 · 9% (-20 · 7 a 69 · 4)	-4 · 4% (-18 · 0 a 11 · 4)	-24 · 5% (-41 · 8 a -2 · 0)	..	..
USS	17 · 0% (-6 · 4 a 46 · 2)	1 · 1% (-32 · 2 a 50 · 6)	1 · 7% (-12 · 6 a 18 · 2)	3 · 4% (-18 · 2 a 30 · 8)	..	..
Cánceres epiteliales invasivos de ovario y de trompas (clasificación de la OMS de 2014)						
*						
Sin proyección						
Casos	116 (12 · 8%)	69 (7 · 6%)	501 (55 · 3%)	208 (23 · 0%)	12 (1 · 3%)	906
Fallecidos	18 (15 · 5%)	24 (34 · 8%)	391 (78 · 0%)	174 (83 · 7%)	10 (83 · 3%)	617 (68 · 1%)
MMS						
Casos	91 (20 · 1%)	41 (9 · 1%)	237 (52 · 4%)	78 (17 · 3%)	5 (1 · 1%)	452
Fallecidos	22 (24 · 2%)	16 (39 · 0%)	190 (80 · 2%)	62 (79 · 5%)	4 (80 · 0%)	294 (65 · 0%)
USS						

		Etapa FIGO 2014					Total
		I	II	III	IV	Incapaz de poner en escena	
Casos		55 (12 · 4%)	35 (7 · 9%)	249 (56 · 0%)	104 (23 · 4%)	2 (0 · 4%)	445
Fallecidos		7 (12 · 7%)	6 (17 · 1%)	186 (74 · 7%)	87 (83 · 7%)	2 (100 · 0%)	288 (64 · 7%)
Diferencias entre grupos en los casos en comparación con ningún examen a los 9,5 años después del final del examen							
†							
MMS		52 · 2% (16 · 8 a 98 · 4)	15 · 8% (-19 · 4 a 66 · 4)	-4 · 8% (-18 · 3 a 10 · 9)	-23 · 7% (-40 · 7 a -1 · 7)	..	..
USS		-8 · 0% (-32 · 7 a 25 · 7)	-5 · 2% (-35 · 8 a 39 · 9)	0 · 5% (-13 · 6 a 16 · 8)	-0 · 8% (-21 · 3 a 25 · 1)	..	..

Los datos de los casos son n (%); los datos de defunciones son n (tasa de letalidad por estadio); los datos de las diferencias entre los grupos en los casos son porcentajes (IC del 95%). FIGO = Federación de Ginecología y Obstetricia. MMS = cribado multimodal. USS = cribado ecográfico.

\* Incluye casos previamente designados como cáncer peritoneal primario según la clasificación de 2003 de la OMS.

† Diferencias entre grupos de un modelo de Poisson con la duración del tiempo de análisis como variable de exposición; diferencia porcentual tomada de la razón de la tasa de incidencia, donde la diferencia porcentual es igual a la razón de la tasa de incidencia menos 1 multiplicado por 100%.

En el momento de la censura, 1206 (0 · 6%) mujeres habían muerto de cáncer de ovario: 296 (0 · 6%) de 50 625 en el grupo MMS, 291 (0 · 6%) de 50 623 en el grupo USS y 619 (0,6%) de 101 314 en el grupo sin detección. Las muertes por cáncer de ovario y de trompas y la incidencia por año desde la asignación al azar se detallan en el [apéndice \(pág. 7\)](#). La prueba versátil (análisis primario) mostró que no hubo evidencia de una reducción en las muertes por cáncer de ovario y de trompas en el grupo MMS ( $p = 0 \cdot 58$ ) o USS ( $p = 0 \cdot 36$ ) en comparación con el grupo sin detección ([tabla 3](#)). [figura 3](#) muestra las tasas de mortalidad acumuladas de Kaplan-Meier, siendo mínima cualquier divergencia entre la pantalla y ningún grupo de pantalla. Un análisis de sensibilidad que solo consideró los datos obtenidos por medios equivalentes de registros médicos electrónicos en los tres grupos tampoco mostró evidencia de una diferencia utilizando el resultado de la prueba versátil tanto para el MMS ( $p = 0 \cdot 60$ ) como para el USS ( $p = 0 \cdot 37$ ) grupo ([apéndice p 9](#)). Este análisis y otros análisis de sensibilidad se detallan en el [apéndice \(págs. 8–9\)](#). Un modelo de Cox (análisis secundario) estimó un HR de 0 · 96 (95% CI 0 · 83–1 · 10) para MMS versus ningún cribado y 0 · 94 (0 · 82–1 · 08) para USS versus ningún cribado. Un modelo de Cox ajustado solo a los datos de

2015 en adelante (análisis secundario) estimó un HR de 1 · 05 (IC del 95% 0 · 86–1 · 30) para MMS versus ningún cribado y 0 · 99 (0 · 80–1 · 22 ) para USS versus ningún cribado.

**Tabla 3 Resumen de análisis de reducción relativa de muertes por cáncer de ovario y de trompas**

<https://www.thelancet.com/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl3&pii=S0140-6736%2821%2900731-5>

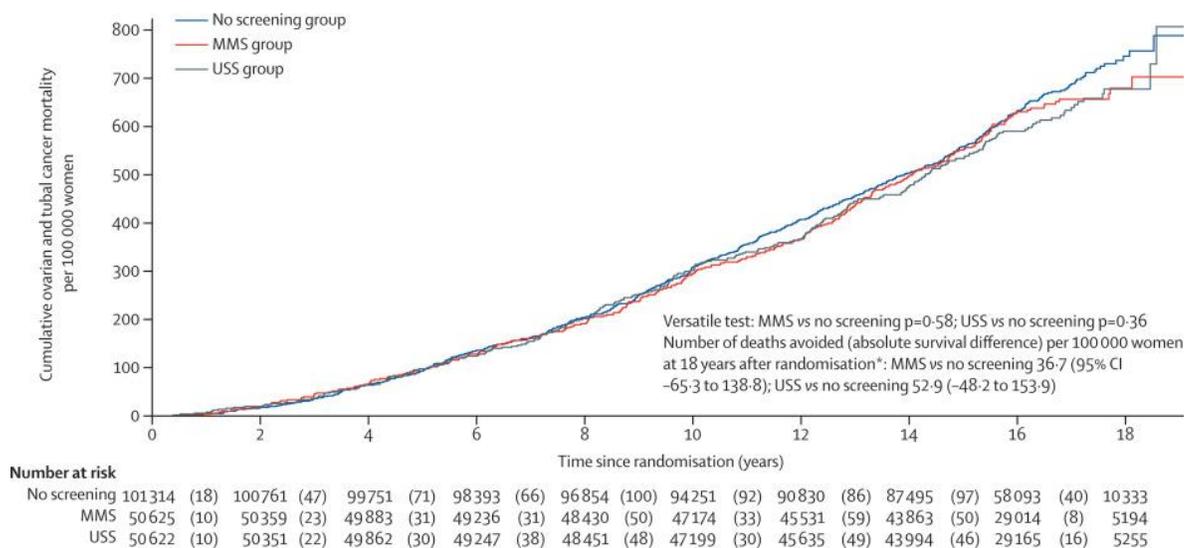
	Número de mujeres (n)	Muertes (n)	Máximo $\chi^2$ o reducción de la mortalidad (índice de riesgo)	valor p
<b>Análisis primario</b>				
* -				
<b>(muertes por cáncer de ovario y de trompas)</b>				
MMS	50 625	296	0 · 41	0 · 58
USS	50 622	291	1 · 23	0 · 36
Sin proyección	101 314	619	..	..
<b>Análisis de resultado de subgrupos</b>				
* -				
<b>(cáncer epitelial invasivo de ovario y trompas)</b>				
MMS	50 625	295	0 · 41	0 · 60
USS	50 622	287	1 · 37	0 · 33
Sin proyección	101 314	617	..	..
<b>Análisis secundario</b>				
±				
<b>(todos los datos 2001-2020)</b>				
MMS	50 625	296	0 · 96 (0 · 83 a 1 · 10; 0 · 068)	0 · 52

	Número de mujeres (n)	Muertes (n)	Máximo $\chi^2$ o reducción de la mortalidad (índice de riesgo)	valor p
USS	50 622	291	0 · 94 (0 · 82 a 1 · 08; 0 · 067)	0 · 37
Sin proyección	101 314	619	..	..
<b>Análisis secundario</b>				
†				
<b>(solo datos de 2015-20)</b>				
MMS	45999	136	1 · 05 (0 · 86 a 1 · 30; 0 · 112)	0 · 63
USS	46 079	128	0 · 99 (0 · 80 a 1 · 22; 0 · 107)	0 · 91
Sin proyección	91 808	258	..	..

Los datos son <sup>2</sup> como máximo para los análisis primarios y de subgrupos o la reducción de la mortalidad (IC del 95%; EE) para los análisis secundarios. MMS = cribado multimodal. USS = cribado ecográfico.

\* Prueba versátil.

† Modelo Cox.



**Figura 3 Mortalidad acumulada de Kaplan-Meier por cáncer de ovario y de trompas por 10000 mujeres**

MMS = cribado multimodal. USS = cribado ecográfico. \* Estimaciones del efecto del cribado basadas en el modelo de Royston-Parmar ([apéndice p. 10](#)).

Para el resultado secundario de cánceres epiteliales invasivos de ovario y trompas, hubo 295 (0·6%) muertes en el grupo MMS, 287 (0·6%) en el grupo USS y 619 (0·6%) en el grupo no grupo de cribado ( [tabla 3](#) ). De manera similar, las tasas de mortalidad acumuladas no mostraron evidencia de un efecto de la detección ( [apéndice p 11](#) ). La prueba versátil para la reducción de la mortalidad no mostró evidencia de diferencia tanto en el grupo MMS ( $p = 0·60$ ) como en el grupo USS ( $p = 0·33$ ). El apéndice muestra el ajuste del modelo de Royston-Parmar a las curvas no paramétricas de Kaplan-Meier (págs. 12-13) y las funciones de riesgo asociadas para cada grupo (págs. 14-15). Todas las funciones de riesgo aumentaron constantemente con solo pequeñas diferencias entre los grupos de detección y sin detección. A los 18 años después de la aleatorización, las estimaciones del modelo Royston-Parmar de las diferencias de supervivencia por 100 000 mujeres fueron 36·7 (IC del 95%: -65·3 a 138·8) para MMS en comparación con ninguna detección y 52·9 (-48·2 a 153·9) para USS en comparación con ningún cribado ( [figura 3](#) , [apéndice p 10](#) ).

En comparación con la ausencia de detección, en el grupo de MMS, observamos una mayor tasa de letalidad por cáncer de ovario y de trompas en pacientes con enfermedad en estadio I (20 [9,4%] de 212 en el grupo sin detección *frente a* 23 [14,8%] de 155 en el grupo MMS) y una tasa más baja con enfermedad en estadio IV (174 [83,7%] de 208 en el grupo sin detección *frente a* 62 [79,5%] de 78 en el grupo MMS), que persistió en el subgrupo análisis del cáncer de ovario epitelial invasivo. En el grupo de USS, las tasas de letalidad por etapas específicas parecen ser similares a las del grupo sin detección, excepto para la etapa II, pero los números en este grupo son pequeños ( [tabla 2](#) ).

La supervivencia desde el diagnóstico en mujeres con cáncer de ovario y de trompas en el grupo sin detección fue mejor en comparación con las tasas de supervivencia nacionales ajustadas por edad y período (1 año 77% vs 68%; 5 años 40% vs 37%; [apéndice p 18](#) ).

## Discusión

Nuestros resultados del ensayo de detección de cáncer de ovario más grande hasta la fecha muestran que en el seguimiento a largo plazo (mediana 16,3 años después de la aleatorización), ni MMS ni USS, como se usa en UKCTOCS, redujeron significativamente las muertes por cáncer de ovario y de trompas. Hubo un 47,2% más de incidencia de cáncer en estadio I y un 24,5% menos de incidencia de cáncer en estadio IV, lo que resultó en una incidencia general 39,2% más alta de cáncer en estadio I o II y un 10,2% menos de incidencia de cáncer en estadio Cáncer III o IV en el grupo MMS que en el grupo sin detección. El cribado de la población general para el cáncer de ovario y de trompas con cualquiera de las estrategias de cribado no se puede recomendar con base en la evidencia hasta la fecha. Los cambios en la distribución de estadios en el grupo MMS no se tradujeron en una reducción de la mortalidad,

Todas las mujeres fueron tratadas dentro del NHS donde, desde 2004, los pacientes son manejados dentro de un entorno de equipo multidisciplinario específico para cáncer designado y la cirugía de cáncer de ovario se realiza solo en centros oncológicos ginecológicos por oncólogos ginecológicos acreditados y capacitados en subespecialidades. Por lo tanto, es poco probable que haya variabilidad en la calidad de la atención entre los grupos de asignación al azar. Se está realizando un análisis detallado del tratamiento específico de la histología y el estadio y será el tema de un informe futuro.

Lograr una reducción de la mortalidad requerirá una estrategia de detección que pueda detectar el cáncer de ovario y de trompas incluso antes y en una proporción mayor de mujeres de lo que pudimos lograr. Nuestros hallazgos hacen que sea aún más importante que antes de que se introduzca el cribado en la población general, se demuestre que cualquier nueva prueba reduce las muertes por cáncer de ovario y de trompas en un futuro ensayo controlado aleatorio. Estos ensayos tardan muchos años en completarse, pero el alto cumplimiento de las pruebas de detección anuales en UKCTOCS sugiere que las mujeres están muy motivadas para unirse a ellos. Dado que tales ensayos toman un tiempo considerable, es probable que la detección de cáncer de ovario en la población esté a más de una década.

Es difícil extrapolar estos resultados al cribado de cáncer de ovario en mujeres de alto riesgo, en las que la estrategia ha incluido MMS una vez cada 3-4 meses junto con cirugía para reducir el riesgo y ha dado como resultado una reducción significativa en la proporción de mujeres diagnosticadas con enfermedad.[20](#), [21](#)

También existen diferencias biológicas entre los cánceres en mujeres con mutaciones del gen *BRCA* y la población en general, lo que da como resultado una mejor respuesta al tratamiento en los portadores de mutaciones de *BRCA*. Desafortunadamente, es poco probable que el verdadero efecto del cribado sobre la mortalidad se evalúe alguna vez en esta población, ya que un ensayo controlado aleatorio es un desafío y se están evaluando medidas preventivas potencialmente muy efectivas, como la salpingectomía para reducir el riesgo con ooforectomía retardada.

Nuestros resultados tienen implicaciones para las campañas de concientización sobre los síntomas del cáncer de ovario, ya que la mayoría de las mujeres que fueron detectadas por la pantalla no tenían síntomas de alerta máxima.[22](#) y fueron diagnosticados antes de lo que hubiera sido posible con un enfoque basado en síntomas. Nuestros hallazgos sugieren que es poco probable que el diagnóstico temprano de cáncer de ovario y de trompas epitelial invasivo en la población sintomática se traduzca en una reducción de la mortalidad. Sin embargo, es importante señalar que ha habido avances sustanciales en el tratamiento de la enfermedad avanzada en los últimos 10 años desde que finalizó el cribado el 31 de diciembre de 2011. Los avances en el tratamiento, en combinación con un diagnóstico más temprano, podrían contribuir a una mejor calidad de vida y mejores resultados. Además, lograr un diagnóstico rápido es de gran importancia para las mujeres y sus familias.

Nuestros resultados de mortalidad son similares a los informados para el cribado del cáncer de ovario en el ensayo de cribado del cáncer de ovario colorrectal de próstata (PLCO), el único otro gran ensayo controlado aleatorio que informa sobre los efectos del cribado del cáncer de ovario sobre la mortalidad.[7](#), [8](#) En el ensayo PLCO, no se observaron pruebas de una reducción en las muertes por cáncer de ovario entre los grupos con y sin pantalla, ya sea con una mediana de seguimiento de 12.4<sup>7</sup> o 14.7<sup>8</sup> años. Sin embargo, en UKCTOCS, encontramos una mayor incidencia de estadio I y menor incidencia de enfermedad en estadio IV en el grupo MMS que en el grupo sin cribado. El ensayo PLCO no encontró evidencia de una diferencia en la distribución de estadios entre los grupos examinados y no examinados.[7](#), [8](#) El uso de un algoritmo CA125 longitudinal en el grupo MMS en lugar de un único límite de CA125, como en el ensayo PLCO, podría haber contribuido a esta diferencia. Anteriormente hemos demostrado que un algoritmo longitudinal nos permite detectar la enfermedad antes y con mayor sensibilidad que un solo punto de corte de CA125.[23](#), [24](#)

A pesar de la reducción del 24,5% en la enfermedad en estadio IV en el grupo de MMS, la reducción general en la incidencia del estadio III o IV 9,5 años después del final del cribado fue solo del 10%, con pocos cambios en la incidencia del estadio III. Informes anteriores han destacado la necesidad de una gran reducción de la incidencia en la etapa tardía como requisito previo para reducir la mortalidad por cáncer. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la duración del seguimiento y, por lo tanto, el efecto de dilución en los grupos de cribado de la inclusión de cánceres diagnosticados clínicamente después de la finalización del cribado varió en estos informes. Un análisis de los ensayos de detección del cáncer de mama no encontró una reducción en la mortalidad por cáncer de mama en los ensayos que lograron una reducción de menos del 10% en la enfermedad en estadio III o IV y una reducción media del 28% en los ensayos que vieron una reducción del 20% o más.<sup>25</sup>

En los exámenes de detección de cáncer colorrectal y de pulmón, gran parte de la reducción de la mortalidad está relacionada con la reducción de la enfermedad en estadio IV, que tiene una mortalidad mucho más alta que en estadios anteriores.<sup>26, 27</sup>

Para el cáncer de ovario y de trompas, la alta mortalidad asociada con la enfermedad en estadio III y IV, combinada con la mayoría de las mujeres detectadas clínicamente con enfermedad en estadio III, requiere una reducción sustancial en la incidencia de ambos estadios antes de que sea posible una reducción de la mortalidad. Hay casos anteriores en los que el aumento de la incidencia de cánceres en estadio I o II en el grupo de cribado en los ensayos de cribado no se tradujo en una reducción de la mortalidad. En los cuatro primeros ensayos controlados aleatorios de cáncer de pulmón,<sup>28</sup> en comparación con el grupo de control, los grupos evaluados mostraron mejoras significativas en la distribución por etapas. Sin embargo, muchos de los casos de enfermedad en etapa temprana detectados por exámenes de detección en estos ensayos fueron indolentes. Este hallazgo en los ensayos de cáncer de pulmón estuvo acompañado por un aumento significativo en la incidencia de cáncer en los grupos de cribado, pero no una reducción en la incidencia en etapa tardía. Ambos juntos sugieren que el sobrediagnóstico fue el principal contribuyente a la ausencia de reducción de la mortalidad.<sup>28</sup> Este resultado difiere del UKCTOCS, en el que no se observó un aumento significativo en la incidencia de cáncer en ninguno de los grupos de cribado. En el grupo MMS de UKCTOCS, parece probable que los cánceres que pasaron a una etapa anterior tuvieran un mal pronóstico intrínseco, que no fue alterado por la detección temprana y los tratamientos disponibles para la enfermedad en etapa temprana. Un análisis más histopatológico y genético de estos cánceres detectados por cribado en etapa temprana podría proporcionar información importante sobre la biología del cáncer de ovario.

El aumento del 47,2% en la incidencia del estadio I y la disminución del 24,5% en la incidencia de la enfermedad en estadio IV se acompañó de una tasa de letalidad en el estadio I más alta y una tasa más baja en el estadio IV en el grupo MMS. Este hallazgo persistió en el análisis de subgrupos de cánceres epiteliales invasivos. Los hallazgos son diferentes a los descritos anteriormente en los ensayos de detección del cáncer.<sup>26</sup>

El resultado sugiere que en el grupo de MMS, aunque la detección más temprana de los cánceres de ovario y de trompas epiteliales invasivos en estadio IV mejoró los resultados, la detección más temprana en los cánceres en estadio I que podrían haberse presentado en etapas posteriores en ausencia de exámenes de detección, no tuvo el mismo efecto. La mortalidad y el tratamiento en

etapas específicas serán objeto de más análisis en profundidad, que se informarán en una publicación separada.

Las fortalezas clave de UKCTOCS se han detallado previamente<sup>9</sup> e incluir escala; diseño multicéntrico; adherencia al protocolo mediante el uso de un sistema de gestión de ensayos basado en la web a medida con automatización de procesos clave, entrada de datos remota y monitorización central simultánea; integridad del seguimiento mediante la vinculación a registros nacionales y bases de datos administrativas; y asignación independiente del lugar y la causa de la muerte. El algoritmo longitudinal que utilizamos desde 2001 para interpretar las concentraciones de CA125 fue innovador y con visión de futuro. El Programa de Aceleración de la Detección de Enfermedades del Gobierno del Reino Unido incluye la recolección de muestras biológicas repetidas que permitirán la construcción de tales algoritmos. Cambiamos la estadificación de todos los casos utilizando los últimos criterios de la FIGO 2014 y revisamos nuestra asignación de sitios de cáncer de ovario y de trompas utilizando la clasificación de la OMS 2014 para reflejar el conocimiento actual de la biología de la enfermedad. También cambiamos nuestro enfoque de análisis primario de un enfoque de efecto constante (modelo de Cox de riesgos proporcionales) a uno que permite un efecto retardado (la prueba versátil) para reflejar la creciente evidencia de que la reducción de la mortalidad en los ensayos de detección del cáncer, si está presente, está retrasado. Lo hicimos a través de un proceso transparente con la publicación de nuestros métodos y las opiniones de los expertos que sustentaron nuestra decisión.<sup>18</sup>

Se ha aprendido mucho del diseño, la realización y el análisis de UKCTOCS, que es relevante para futuros ensayos a gran escala. Además, gracias a la generosidad de los participantes, se ha construido una gran [fuente biológica](#) de muestras de suero (> 550 000) y datos vinculados (cohorte longitudinal de mujeres del UKCTOCS). El recurso incluye un conjunto de muestras poco comunes de hasta 11 muestras de sangre anuales de mujeres del grupo MMS. En cáncer de ovario, nos ha permitido colaborar para explorar nuevos biomarcadores y desarrollar algoritmos longitudinales.<sup>24</sup>

Los datos brindan una oportunidad única para estudiar la historia natural del cáncer de ovario y de trompas. También se están llevando a cabo investigaciones importantes sobre la detección temprana de otros cánceres y la estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular utilizando esta fuente biológica.

Una limitación clave del ensayo es el intervalo desde el final del cribado en 2011 hasta **la censura** en 2020, lo que plantea la posibilidad de diluir el efecto del cribado. Sin embargo, el seguimiento prolongado después de la detección es la norma en los ensayos de detección y no afectó la reducción de la mortalidad observada en el Estudio aleatorizado europeo de detección del cáncer de próstata.<sup>29</sup>

Además, no hubo variación en la HR de mortalidad por cáncer de ovario a los 15 y 18 años desde la asignación al azar en nuestro modelo de Royston-Parmar ( [apéndice p 10](#) ).

Además, la mayoría de las mujeres detectadas por cribado fueron diagnosticadas y tratadas hace más de una década, antes de muchos de los avances en el manejo clínico (p. Ej., Uso generalizado de la cirugía ultraradical, modulación del tratamiento más temprano basada en mejores indicadores de pronóstico y terapias dirigidas), que podría haber mejorado los resultados. En retrospectiva, las

pruebas de segunda línea podrían haberse optimizado aún más para reducir el tiempo hasta el diagnóstico después de una detección anormal.<sup>23</sup>

Finalmente, se podría haber alentado a los médicos a intervenir antes cuando se enfrentaran al aumento de las concentraciones de biomarcadores y la obtención de imágenes normales.<sup>30</sup>

Esta teoría está respaldada por modelos, que sugieren que la mayoría de los cánceres epiteliales en estadio I, tipo II tienen un diámetro de 0 · 4–1 · 3 cm y, por lo tanto, es difícil obtener imágenes confiables.<sup>31</sup>

Comenzamos nuestra misión de reducir las muertes por cáncer de ovario en la década de 1980,<sup>5, 6</sup> Nuestro ensayo piloto controlado aleatorio comenzó a mediados de la década de 1990,<sup>32</sup> y luego emprendimos UKCTOCS durante los próximos 20 años. El viaje ha involucrado a más de 200 000 mujeres que han confiado en nosotros y han dedicado generosamente su tiempo, varias agencias de financiación del Reino Unido, un gran número de personal del NHS tanto en los centros de prueba como en otros lugares, y el apoyo de muchas organizaciones benéficas internacionales y del Reino Unido y grupos de expertos. A ellos, les estamos enormemente agradecidos. Aunque decepcionante, el ensayo ha proporcionado una respuesta clara de que nuestras estrategias de detección junto con los protocolos de tratamiento disponibles en 2001-11 (la fase de detección activa) no salvaron vidas. Actualmente, no se pueden recomendar las pruebas de detección en la población general para el cáncer de ovario y de trompas. Seguimos siendo optimistas de que la investigación adicional desarrollará formas más efectivas de detectar y tratar esta enfermedad letal entretanto,

*Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani*

## **Colaboradores**

UM fue el investigador principal desde 2015 hasta el presente y fue co-investigador principal de 2001 a 2014. MP fue el estadístico del ensayo. IJJ fue investigador principal de 2000 a 2014 y fue coinvestigador desde 2015. MP, SJS, SC, AJM y LF fueron coinvestigadores de todo el estudio, desde 2001 hasta el presente. UM, MP, IJJ, SJS, SC, AJM, LF, AG-M, MB, AR y JKK contribuyeron al concepto y diseño del estudio actual. AG-M, MB y UM realizaron la búsqueda bibliográfica. AR, AG-M, CK, GC, JT y SKM recopilaron los datos. La revisión de los resultados fue realizada por NS (presidente), RM, RW, RA, AS, KW y LC. AR y UM prepararon el conjunto de datos utilizado para el análisis. UM y AR verificaron los datos. Todo el análisis estadístico fue realizado por MB bajo la supervisión de MP y verificado independientemente por YL bajo la supervisión de SJS. El análisis primario también fue repetido independientemente por MR bajo la supervisión de AJM. AR, MB, AG-M y UM prepararon las figuras y tablas y redactaron el manuscrito. UM y AR extrajeron el conjunto de datos. MB, SJS, YL, AJM, MR, UM y AR tenían acceso completo al conjunto de datos. UM tenía la responsabilidad final de la decisión de enviar para publicación. Todos los autores contribuyeron a la interpretación de los datos y la revisión del manuscrito. Todos los autores aprobaron el informe antes de su presentación.

## **Compartiendo datos**

El protocolo está disponible en el [sitio web del estudio](#) . Los datos de los participantes individuales que subyacen a los resultados informados en este artículo, después de la desidentificación, estarán disponibles a partir de los 12 meses posteriores a la publicación. Los investigadores deberán establecer los objetivos de cualquier análisis y proporcionar una propuesta metodológicamente sólida. Las propuestas deben dirigirse a [u.menon@ucl.ac.uk](mailto:u.menon@ucl.ac.uk) . Los solicitantes de datos

deberán firmar un acuerdo de acceso a los datos y, de acuerdo con el consentimiento del paciente para uso secundario, obtener la aprobación ética para cualquier nuevo análisis.

## **Declaración de intereses**

UM tiene la propiedad de acciones otorgada por University College London (UCL) en Abcodia, que posee la licencia para ROCA. Ha recibido subvenciones del Medical Research Council (MRC), Cancer Research UK, el National Institute for Health Research (NIHR) y The Eve Appeal. Tiene la patente número EP10178345.4 para el diagnóstico del cáncer de mama. MP ha recibido subvenciones y AG-M, MB, AR, CK, GC y SKM han sido financiados por subvenciones de MRC, Cancer Research UK, NIHR y The Eve Appeal. RM ha recibido subvenciones de The Eve Appeal, Rosetrees Charity y Barts Charity, y honorarios personales de AstraZeneca. SJS posee la patente (vencida) de ROCA, patentada y propiedad del Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres, con licencia de Abcodia. Informa sobre las opciones sobre acciones de SISCAPA Assay Technologies y los honorarios personales de Abcodia, Guardant Health, y Freenome, fuera del trabajo presentado. IJJ informa subvenciones de Eve Appeal Charity, Medical Research Council, Cancer Research UK y NIHR durante la realización del estudio. Co-inventó la ROCA en 1995, fue patentada por el Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres y es propiedad de estas universidades. El Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres otorgaron una licencia a ROCA a Abcodia en 2014. IJJ es director no ejecutivo, accionista y consultor de Abcodia y tiene derechos a regalías por las ventas de ROCA. Fundó (1985), fue fideicomisario (2012-2014) y ahora es fideicomisario emérito (2015-presente) de The Eve Appeal, una de las agencias de financiación de UKCTOCS. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia. Medical Research Council, Cancer Research UK y NIHR durante la realización del estudio. Co-inventó la ROCA en 1995, fue patentada por el Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres y es propiedad de estas universidades. El Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres otorgaron una licencia a ROCA a Abcodia en 2014. IJJ es director no ejecutivo, accionista y consultor de Abcodia y tiene derechos a regalías por las ventas de ROCA. Fundó (1985), fue fideicomisario (2012-2014) y ahora es fideicomisario emérito (2015-presente) de The Eve Appeal, una de las agencias de financiación de UKCTOCS. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia. Medical Research Council, Cancer Research UK y NIHR durante la realización del estudio. Co-inventó la ROCA en 1995, fue patentada por el Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres y es propiedad de estas universidades. El Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres otorgaron una licencia a ROCA a Abcodia en 2014. IJJ es director no ejecutivo, accionista y consultor de Abcodia y tiene derechos a regalías por las ventas de ROCA. Fundó (1985), fue fideicomisario (2012-2014) y ahora es fideicomisario emérito (2015-presente) de The Eve Appeal, una de las agencias de financiación de UKCTOCS. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia. fue patentado por el Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres y es propiedad de estas universidades. El Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres otorgaron una licencia a ROCA a Abcodia en 2014. IJJ es director no ejecutivo, accionista y consultor de Abcodia y tiene derechos a regalías por las ventas de ROCA. Fundó (1985), fue fideicomisario (2012-2014) y ahora es fideicomisario emérito (2015-presente) de The Eve Appeal, una de las agencias de financiación de UKCTOCS. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia. fue patentado por el Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres y es propiedad de estas universidades. El Hospital General de Massachusetts y la Universidad Queen Mary de Londres otorgaron una licencia a ROCA a Abcodia en 2014. IJJ es director no ejecutivo, accionista y consultor de Abcodia y tiene derechos a regalías por las ventas de ROCA. Fundó (1985), fue fideicomisario (2012-2014) y ahora es fideicomisario emérito (2015-presente) de The Eve Appeal, una de las agencias de financiación de UKCTOCS. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia. Fundó (1985), fue fideicomisario (2012-14) y ahora es fideicomisario emérito (2015-presente) de The Eve Appeal, una de las agencias de financiación de UKCTOCS. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia. Fundó (1985), fue fideicomisario (2012-2014) y ahora es fideicomisario emérito (2015-presente) de The Eve Appeal, una de las agencias de financiación de UKCTOCS. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia.

## **Expresiones de gratitud**

Agradecemos a los voluntarios sin los cuales el ensayo no habría sido posible y a todos los involucrados en la conducción y supervisión de UKCTOCS. Estamos muy agradecidos con los miembros actuales del Comité Directivo del Ensayo de UKCTOCS: Henry Kitchener (Presidente), Julietta Patnick, Jack Cuzick y Annwen Jones. Estamos en deuda

con el apoyo administrativo proporcionado por Anna Widdup, Roxanne Payne y Jasvinder Dinza. Estamos en deuda con las agencias de financiación por trabajar juntas para apoyar este ensayo largo y desafiante, y por su apoyo sostenido a UKCTOCS durante muchos años. El UKCTOCS de seguimiento a largo plazo cuenta con el apoyo del National Institute for Health Research (subvención NIHR HTA 16/46/01), Cancer Research UK y The Eve Appeal. UKCTOCS fue financiado por Medical Research Council (G9901012 y G0801228), Cancer Research UK (C1479 / A2884) y el Departamento de Salud del Reino Unido. con el apoyo adicional de The Eve Appeal. Los investigadores de UCL cuentan con el apoyo del Centro de Investigación Biomédica de los Hospitales NIHR UCL y de la Unidad de Ensayos Clínicos del Consejo de Investigación Médica en la financiación principal de UCL (MR\_UU\_12023). Las opiniones expresadas son las de los autores y no necesariamente las del NHS, el NIHR o el Departamento de Salud y Asistencia Social del Reino Unido.

## Material suplementario

[https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(21\)00731-5/attachment/e36dbd8f-ec57-442f-baf4-0363379c53cd/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(21)00731-5/attachment/e36dbd8f-ec57-442f-baf4-0363379c53cd/mmc1.pdf)

## Referencias

- 1 Cancer Research UK. Ovarian cancer survival statistics. 2018. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/survival#heading-Three> (accessed Jan 21, 2021).
- 2 Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**: 1207–10.
- 3 van Nagell JR Jr, Burgess BT, Miller RW, et al. Survival of women with type I and II epithelial ovarian cancer detected by ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2018; **132**: 1091–100.
- 4 Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008; **18**: 414–20.
- 5 Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ* 1989; **299**: 1363–67.
- 6 Jacobs I, Stabile I, Bridges J, et al. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988; **1**: 268–71.
- 7 Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA* 2011; **305**: 2295–303.
- 8 Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Gynecol Oncol* 2016; **143**: 270–75.
- 9 Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**: 945–56.
- 10 Menon U, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Recruitment to multicentre trials—lessons from UKCTOCS: descriptive study. *BMJ* 2008; **337**: a2079.
- 11 Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; **10**: 327–40.
- 12 UKCTOCS. Protocol for the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) and the Long Term Impact of Screening on Ovarian Cancer Mortality (LTFU UKCTOCS). 2020. [http://ukctocs.mrcctu.ucl.ac.uk/media/1066/ukctocs-protocol\\_v90\\_19feb2020.pdf](http://ukctocs.mrcctu.ucl.ac.uk/media/1066/ukctocs-protocol_v90_19feb2020.pdf) (accessed Jan 1, 2021).
- 13 Skates SJ, Pauler DK, Jacobs IJ. Screening based on the risk of cancer calculation from bayesian hierarchical changepoint and mixture models of longitudinal markers. *J Am Stat Assoc* 2001; **96**: 429–39.
- 14 Kalsi JK, Ryan A, Gentry-Maharaj A, et al. Completeness and accuracy of national cancer and death registration for outcome ascertainment in trials—an ovarian cancer exemplar. *Trials* 2021; **22**: 88.
- 15 Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* 2016; **293**: 695–700.
- 16 Daya D, Cheung AN, Khunamornpong S. Tumors of the peritoneum: epithelial tumors of Müllerian type. In: Kurman RJ, CM, Herrington CS, Young RH, eds, ed. WHO classification of tumors of female reproductive organs. 4th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 92–93.
- 17 Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Lyon: World Health Organization, 2003.

- 18 Burnell M, Gentry-Maharaj A, Skates SJ, et al. UKCTOCS update: applying insights of delayed effects in cancer screening trials to the long-term follow-up mortality analysis. *Trials* 2021; **22**: 173.
- 19 Karrison TG. Versatile tests for comparing survival curves based on weighted log-rank statistics. *Stata J* 2016; **16**: 678–90.
- 20 Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 1411–20.
- 21 Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al. Early detection of ovarian cancer using the risk of ovarian cancer algorithm with frequent CA125 testing in women at increased familial risk—combined results from two screening trials. *Clin Cancer Res* 2017; **23**: 3628–37.
- 22 Dilley J, Allen P, Gentry-Maharaj A, et al. Symptoms reported by women with screen detected invasive epithelial ovarian cancer in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Int J Gynecol Cancer* 2015; **25** (suppl 2): 423–24.
- 23 Menon U, Ryan A, Kalsi J, et al. Risk algorithm using serial biomarker measurements doubles the number of screen-detected cancers compared with a single-threshold rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2062–71.
- 24 Blyuss O, Burnell M, Ryan A, et al. Comparison of longitudinal CA125 algorithms as a first-line screen for ovarian cancer in the general population. *Clin Cancer Res* 2018; **24**: 4726–33.
- 25 Tabár L, Yen AM, Wu WY, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J* 2015; **21**: 13–20.
- 26 Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; **366**: 2345–57.
- 27 de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020; **382**: 503–13.
- 28 Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer. A reappraisal of randomized trials on lung cancer screening. *Chest* 1995; **107** (suppl): 270–79S.
- 29 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; **366**: 981–90.
- 30 Menon U, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Serial CA125 interpreted using the risk of ovarian cancer algorithm can detect ovarian cancer in absence of ultrasound abnormalities Innovations & Progress in Healthcare for Women, 2nd International Meeting: Prevention, Screening and Risk Prediction in Women's Health; London; Oct 16, 2009. AB.021 16 (abstr).
- 31 Brown PO, Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000114.
- 32 Menon U, Skates SJ, Lewis S, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 7919–26.

## Información del artículo

## Historial de publicaciones

Publicado: 12 de mayo de 2021

## Identificación

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00731-5)

Fuente: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00731-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00731-5/fulltext)

<https://www.ucl.ac.uk/news/2021/may/screening-ovarian-cancer-did-not-reduce-deaths>