

Guía metodológica para estudios de diagnóstico precoz de cáncer oral sintomático

Declarado de Interés científico por



Con el aval de la Sociedad Española de Medicina Oral



José Luis López Cedrún¹, Alicia González Mourelle¹, David Neagu¹, Guillermo Rubín Roger¹, Angel Penedo¹

Juan Carlos De Vicente Rodríguez², Tania Rodríguez Santamarta², Lucas Villalaín Álvarez², Ignacio Peña González², Juan Luis Cobo Díaz²

Pablo Varela Centelles³, Juan M. Seoane-Romero³, Pablo Álvarez Novoa³, Pía López Jornet⁴, Juan Seoane³

¹ Departamento de Cirugía Maxilofacial, Hospital Universitario de A Coruña (CHUAC), España

² Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), España

³ Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas. Facultad Medicina-Odontología. Universidad de Santiago de Compostela. España

⁴ Unidad de Medicina Oral, Departamento de Estomatología, Facultad de Odontología. Universidad de Murcia. España

Guía metodológica para estudios de diagnóstico precoz de cáncer oral sintomático

Independientemente de los programas de despistaje, mayoritariamente los pacientes con cáncer son diagnosticados en la fase sintomática de la enfermedad. Sin embargo, la inconsistencia terminológica y metodológica detectada en los estudios de diagnóstico precoz de cáncer oral dificultan la comparación entre los mismos, e incluso limitan la evaluación del impacto de los diferentes intervalos temporales hasta el diagnóstico y tratamiento de estas neoplasias, sobre la supervivencia de los pacientes. Todo ello, justifica la necesidad de elaborar guías metodológicas para los clínicos e investigadores, que estandaricen la nomenclatura, los criterios y los métodos adecuados para este tipo de estudios.

Epidemiología del Cáncer Oral. Magnitud del problema

Con una incidencia al alza en las últimas décadas, el cáncer oral y de orofaringe agrupados (COF) se han situado como la sexta neoplasia por orden de incidencia a nivel mundial, con aproximadamente 400.000 nuevos casos diagnosticados cada año, aunque estas cifras varían de manera amplia a lo largo de la geografía, algo que refleja los factores de riesgo más prevalentes en cada área. La incidencia puede alcanzar cifras 20 veces mayores en algunas áreas con respecto a otras lo que, por ejemplo, sitúa al COF como la neoplasia más frecuente en países como Malasia o Sri Lanka. Del mismo modo, al comparar los datos epidemiológicos de países desarrollados y países en vías de desarrollo se observan diferencias en cuanto incidencia y mortalidad. En los países en vías de desarrollo, la incidencia y mortalidad entre varones duplica a la de los varones que habitan en países desarrollados, triplicándose en el caso de las mujeres.

Las áreas geográficas con mayor incidencia se concentran en países del centro-sur y sureste de Asia, (India, Pakistán, Bangladesh, Taiwán, Malasia o Sri Lanka), en los que el cáncer oral (CO) representa entre el 8 y 10% de todas las neoplasias malignas. Los países con mayor incidencia en África son Namibia, Botsuana y Mozambique, y en el caso de Oceanía, son Nueva Guinea- Papúa y la región de Melanesia. En el continente americano, los países más afectados son Brasil, Uruguay, Puerto Rico y Cuba. Las características socio-demográficas y de organización sanitaria de Estados Unidos de Norte América (EE.UU.) permiten hacer una lectura más profunda de los datos epidemiológicos: con unos 30.000 nuevos casos/año (13,14), además se han documentado diferencias en la incidencia y mortalidad de CO entre los distintos grupos étnicos de EE.UU.

En Europa se registran aproximadamente 100.000 nuevos casos de CO al año –lo que representa un 3,4% de todos los cánceres diagnosticados–, de los que prácticamente dos tercios se diagnostican en países miembros de la Unión Europea, produciendo unas 26.000 muertes cada año. Los países con mayor incidencia son Hungría, Eslovaquia y Eslovenia. Las cifras aportadas en los países que conforman la Europa del Sur, en la que se encuentra localizada España, y en lo que se refiere al cáncer de labio, cavidad oral y faringe, la cifra de cánceres detectados en los hombres multiplica casi por 4 veces a los datos observados en las mujeres (18,2/100.000/año vs 4,9/100.000/año), y al concretar en los casos que solo afectan al labio y a la cavidad oral, las cifras observadas siguen siendo más altas en los hombres que en las mujeres (5,8/100.000/año vs 2,1/100.000/año).

Justificación

Los avances en técnicas diagnósticas y terapéuticas producidos durante las últimas décadas no evitan que este tipo de cáncer continúe diagnosticándose mayoritariamente en estadios avanzados – aproximadamente un 50% de diagnósticos en estadios III-IV-, hecho que explica que la tasa de supervivencia a los cinco años apenas haya sufrido variaciones en las últimas décadas. No sólo la supervivencia, sino también la calidad de vida tras el tratamiento y los costes derivados de la enfermedad, dependen en gran medida del estadio (extensión tumoral) en el momento del diagnóstico.

Así, parece lógico asumir que cuanto más prolongado sea el lapso de tiempo entre el inicio de una enfermedad, su diagnóstico y el comienzo del tratamiento de la misma, mayor será su progresión y peor será el pronóstico. Trasladando esta idea al CO, podríamos pensar que disminuir el “*retraso diagnóstico*”, esto es, ser capaces de diagnosticar el CO en estadios iniciales, supondría mejorar las tasas de supervivencia a

los cinco años, las expectativas del tratamiento –disminuyendo la morbilidad asociada al mismo– y disminuir también los costes derivados de la enfermedad.

Sin embargo, la influencia del “*retraso diagnóstico*” en el resultado de la enfermedad es un tema que ha generado controversia y, a pesar de haberse constatado la existencia de una asociación positiva para diversos tipos de cáncer, todavía existen autores que cuestionan la importancia del retraso diagnóstico. En el caso del COF, recientes meta-análisis, que incluyeron estudios metodológicamente muy débiles, han concluido que existe una relación directa entre la duración del intervalo temporal hasta el diagnóstico y el estadio de la enfermedad –30% más de probabilidades de diagnósticos en estadios avanzados si se sufre retraso en el diagnóstico– siendo la duración de este intervalo un factor de riesgo independiente que condiciona el estadio tumoral y la mortalidad.

Implicaciones pronósticas del “*retraso diagnóstico*” en cáncer oral

Existe un amplio consenso acerca de la relación entre estadio tumoral y pronóstico: los estadios tumorales avanzados en el diagnóstico se asocian a peores resultados del tratamiento. El cáncer es una enfermedad que progresa en el tiempo, lo que puede traducirse en un aumento del tamaño tumoral o la posibilidad de invasión de tejidos vecinos. Teniendo esto en cuenta, parece lógico asumir que una duración excesiva del tiempo hasta el diagnóstico pueda aumentar las probabilidades de que el cáncer se diagnostique en estadios avanzados y empeore los resultados de enfermedad, aunque esta afirmación genera opiniones encontradas e incluso escepticismo en los investigadores sobre su validez para ciertos tipos de cáncer. Una reciente revisión sistemática pone de manifiesto que, incluso para un mismo tipo de cáncer, los resultados de los distintos trabajos publicados que intentan probar esta asociación han resultado equívocos y hasta paradójicos, demostrando asociaciones inversas.

Los trabajos de investigación sobre esta materia en el CO no son ajenos a esta problemática, probablemente lastrados por la ausencia de un criterio estandarizado en la metodología, definiciones y términos utilizados. Aún con la problemática expuesta, se ha identificado como factor de riesgo para el estadio tumoral de los COF al intervalo diagnóstico prolongado, siendo particularmente fuerte esta asociación cuando se restringe para CO e intervalos cuya duración es mayor de un mes. Diferentes meta-análisis corroboran las conclusiones anteriormente mencionadas, además de identificar el intervalo diagnóstico prolongado como factor de riesgo moderado para la mortalidad en este tipo de cáncer. Aun así, debido a las limitaciones metodológicas de los trabajos originales, las conclusiones de estos meta-análisis deben de ser interpretadas con cautela.

Antecedentes históricos en estudios de “*retraso diagnóstico*” en cáncer oral.

La idea, con cierta base intuitiva, de que el tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad permite reducir la mortalidad y curar muchos tipos de cáncer, sirvió a Pack y Gallo para sentar las bases del concepto de *retraso diagnóstico* hace más de 70 años. Tomando como punto de partida este trabajo, el análisis del *retraso diagnóstico* comienza a centrarse en dos periodos diferentes: “retraso atribuible al paciente” (patient delay) –tiempo que transcurre entre la aparición o detección de síntomas y la primera visita a un profesional sanitario– y “retraso atribuible al profesional” (*professional delay*) –tiempo transcurrido entre la primera consulta del paciente con un profesional sanitario y el inicio del tratamiento–. La suma de ambos periodos se considera el “retraso diagnóstico total” (*overall/total diagnostic delay*). Esta clasificación del retraso diagnóstico se basa en el presunto “protagonista” de cada período correspondiente al *retraso diagnóstico total*.

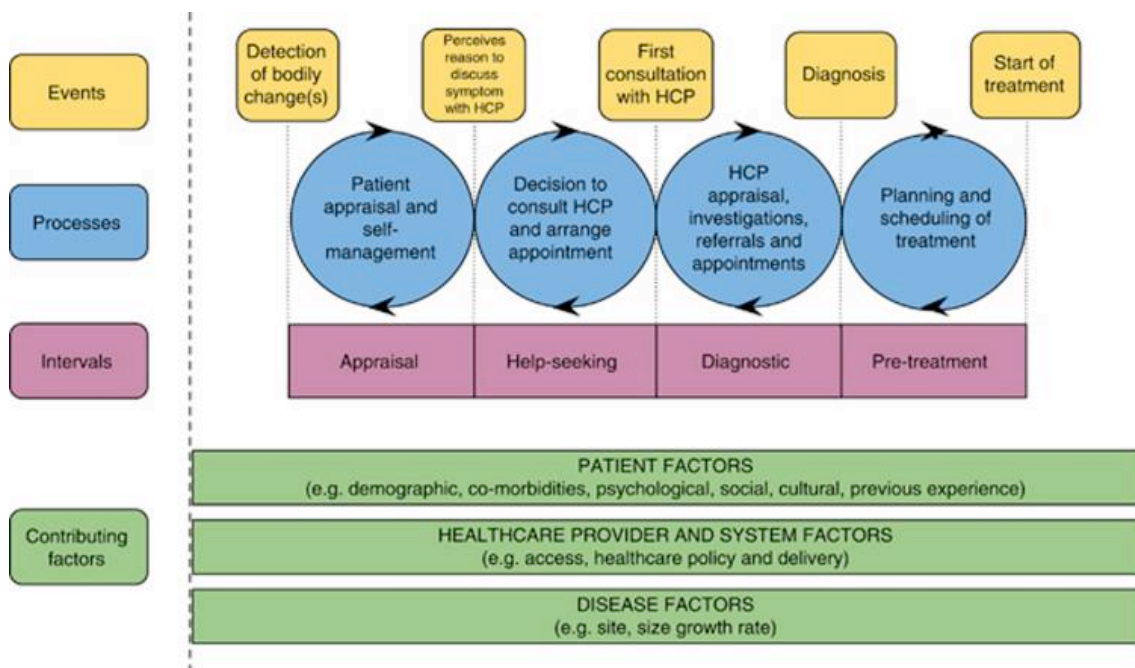
Además, no existen definiciones estandarizadas para estos intervalos. La heterogeneidad es la norma a la hora de definir intervalos y términos utilizados en los estudios sobre retraso diagnóstico. Así queda patente la ausencia de unanimidad de criterio sobre cómo se definen los intervalos estudiados. Cómo se miden y operacionalizan estos intervalos es también fuente de problemas. En algunos casos la duración del intervalo diagnóstico se expresa como una variable continua, mientras que en otros se clasifica en distintas categorías (por ejemplo: <30días/30-60días/60-120 días/>120días) o de forma dicotómica (retraso vs. no retraso) tomando como referencia alguna medida estadística de tendencia central de la distribución o sobre la base de una división arbitraria (>3 semanas ; >30 días ; > de 45 días ; > de 6 semanas ; > de 2 meses ; > de 3 meses).

Marco teórico y puntos temporales de referencia en los estudios de diagnóstico precoz de cáncer oral sintomático

Como la clásica división de “retraso atribuible al paciente” y “retraso atribuible al profesional” tampoco parece encajar con la realidad que se pretende estudiar las recomendaciones actuales orientan hacia la utilización del “*modelo de vías hasta el tratamiento*” adoptado para la *Declaración de Aarhus*, como modelo teórico y herramienta básica que permita identificar objetivos sobre los que intervenir con el fin de promover el diagnóstico temprano de cáncer oral.

Este modelo, surgido como una modificación y ampliación del modelo de Andersen, pretende no sólo definir los distintos intervalos que se suceden previos al inicio del tratamiento de una enfermedad, sino también describir los eventos y procesos que ocurren durante esos intervalos, así como los factores que pueden modular su duración. No existe un punto de partida determinado en el modelo, y las posibles vías hasta el tratamiento son múltiples, lo que dota de un gran dinamismo al modelo, diferenciándolo de los modelos previos. Los eventos descritos en el modelo (“detección de cambios corporales”/”percepción de una razón para discutir los síntomas con profesional sanitario”/”primera consulta con profesional sanitario”/”diagnóstico”/”inicio del tratamiento”) sirven como frontera que delimita los distintos intervalos (“evaluación”/”búsqueda de ayuda”/”diagnóstico”/”pre-tratamiento”). Los factores contribuyentes determinan la velocidad y dirección con que el paciente progresa a través del modelo. Entre ellos se incluyen el entorno socio-económico y cultural del paciente, las características del sistema sanitario y las propias de la enfermedad (Figura 1).

Fig. 1: The Aarhus Statement’s model of pathways to treatment.



Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd on behalf of Cancer Research UK: [British Journal of Cancer] (Br J Cancer. 2012 March 27; 106(7): 1262–1267), copyright (2012).

De manera independiente a lo propuesto en el “modelo de vías hasta el tratamiento”, la declaración de Aarhus resalta la importancia de cuatro puntos temporales que deben tenerse en cuenta en este tipo de trabajos de investigación: **fecha del primer síntoma** (podrían tenerse en cuenta distintas fechas y el investigador debe resaltar a cuál de ellas se refiere, por ejemplo, detección del primer síntoma, percepción de primer síntoma de alarma o percepción de una razón para discutir el síntoma con un profesional sanitario); **fecha de primera presentación** (primera consulta con profesional sanitario, debe especificarse en qué nivel de atención tiene lugar); **fecha de derivación** (debería describirse a qué tipo de servicio se deriva) y **fecha de diagnóstico** (los investigadores deben utilizar herramientas de jerarquización a la hora de definir esta fecha).

Definición de los intervalos temporales en el camino del paciente con cáncer oral sintomático

Para mejorar tanto el diseño como la comparabilidad entre estudios de diagnóstico temprano de cáncer, las pautas de la declaración de Aarhus sugieren que las investigaciones en este ámbito incluyan cuatro fechas estratégicas: fecha del primer síntoma, fecha de primera presentación, fecha de derivación y fecha de diagnóstico. Estas fechas distinguen intervalos temporales que pueden ser catalogados como “tiempo hasta la presentación”, “tiempo hasta el diagnóstico” y “tiempo hasta el tratamiento”, respectivamente



(Figura 2).

La definición de los intervalos temporales viene dada de acuerdo al marco teórico utilizado, ya que esto posibilita su generalización a distintos sistemas de salud y localizaciones tumorales. Sin embargo, este modelo (Andersen-declaración de Aarhus) todavía debe ser modificado para adaptarse a las particularidades de ciertos sistemas de atención sanitaria.

El momento específico en que un paciente reconoce un síntoma ha sido tomado como punto de partida para la investigación del retraso diagnóstico en cáncer oral y oro-faríngeo por la mayoría de grupos de investigación. Sin embargo, el reconocimiento e interpretación de los síntomas depende de manera importante de las circunstancias sociales y culturales, lo que dificulta las comparaciones entre distintas poblaciones. Esto resulta especialmente importante en el caso del cáncer oral, ya que entre los primeros signos se incluyen frecuentemente sólo cambios en el color y textura de la mucosa y/o lesiones precursoras (leucoplasia y eritroplasia), y la malinterpretación de estos cambios corporales, generalmente, provoca una mayor duración del intervalo de evaluación, influyendo de manera importante sobre el tiempo total hasta el diagnóstico. Debido a que no existen signos o síntomas patognomónicos de cáncer oral, una úlcera que no cura, una herida o un cambio en los síntomas percibidos por el paciente suelen ser los desencadenantes del proceso de decisión de búsqueda de ayuda, algo que se ve potenciado por la duración de los síntomas, especialmente cuando esta es mayor de 3 semanas (Figura 3).



El “*intervalo de evaluación*” ha sido identificado por varios grupos de investigación, y parece estar condicionado por las características de los síntomas. La duración de dicho intervalo fue mayor en aquellas ocasiones en que los pacientes asociaban sus síntomas a problemas dentales o protésicos. El siguiente intervalo en el camino hasta el diagnóstico, el “*intervalo de búsqueda de ayuda*”, es el tiempo transcurrido entre el momento en que el paciente deduce que está enfermo y la búsqueda de ayuda profesional. Aunque distintos estudios lo han identificado como un componente independiente del modelo, en la declaración de Aarhus este intervalo es el resultado de la combinación de los intervalos de “comportamiento” y “agenda”, que de este modo se eliminan del modelo. Este planteamiento no parece útil en el caso del cáncer oral y oro-faríngeo, ya que la existencia del “*intervalo de agenda*” (intervalo entre el acto de solicitar cita hasta la primera visita de atención médica) ha sido identificado de manera repetida y podría por ello ser considerado en el modelo. Asimismo, este periodo no puede atribuirse al paciente de manera exclusiva, ya que los servicios de salud y el sistema sanitario parecen jugar también un papel en la duración de este intervalo.

El “*intervalo diagnóstico*”, considerado como el tiempo entre la primera consulta con un profesional sanitario y el diagnóstico patológico definitivo, incluye importantes puntos de referencia temporales como son la primera investigación llevada a cabo por el profesional sanitario responsable del paciente, la fecha de primera derivación del paciente al nivel secundario de atención, la primera consulta con el especialista y el establecimiento de un diagnóstico patológico. En el caso particular del cáncer oral, este camino no es necesariamente unidireccional: las biopsias –y por tanto el diagnóstico patológico– pueden ser obtenidas en un nivel de atención primario. Un enfoque alternativo podría ser el de no realizar la biopsia y referir al paciente de manera inmediata. En dicho supuesto, la redacción de una carta de referencia de buena calidad y la existencia de “vías rápidas” de atención al paciente podrían mejorar la duración del intervalo hasta el diagnóstico. Múltiples estudios justifican la inclusión de un “*intervalo de referencia o derivación*” para el cáncer oral en el modelo, junto con el “*intervalo de agenda en atención especializada*” y el “*intervalo del especialista*”, hasta la obtención de un diagnóstico histológico definitivo.

El tratamiento del cáncer requiere una planificación meticulosa y compleja. Dicha planificación se lleva a cabo durante el “*intervalo pre-tratamiento*”, que concluye al inicio del tratamiento (punto temporal de referencia “inicio del tratamiento”). Sorprendentemente, este intervalo no siempre es considerado en los estudios sobre diagnóstico de cáncer oral y oro-faríngeo, que habitualmente limitan la investigación hasta el momento del diagnóstico definitivo. Esta decisión podría influir en el resultado de los estudios cuando estos son expresados en términos de supervivencia. Este sesgo podría resultar particularmente relevante, si tenemos en cuenta que los tiempos de espera más largos para cirugía, radioterapia y quimio-radioterapia han demostrado ser un factor pronóstico para la supervivencia en los carcinomas de cabeza y cuello (Fig.3).

El último evento considerado en el modelo de Aarhus es el “inicio del tratamiento”. Sin embargo, la presente revisión de la literatura sugiere que podrían considerarse eventos adicionales, ya que incluso el tiempo de procesado para el análisis patológico del espécimen resecado podría influir en la mortalidad de cáncer oral. Además, el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la finalización del mismo (terapia coadyuvante con intención curativa) podría tener también implicaciones clínicas y por tanto, debería ser incluida en el modelo como “*intervalo de tratamiento*”.

Particularmente, los tiempos de espera para cirugía y radioterapia (“intervalo pre-tratamiento” pueden ser un problema en el cáncer oral, especialmente al haberse demostrado que los tiempos de espera para radioterapia tienen efectos negativos en términos de progresión de la enfermedad en algunos casos de tumores de cabeza y cuello. A pesar de que la referencia temporal final del modelo es el “inicio del tratamiento”, podrían considerarse algunos eventos adicionales; incluso los retrasos en el procesamiento patológico del espécimen de cáncer resecado podrían contribuir a un aumento en la mortalidad del cáncer oral.

Como mejorar el diseño y la publicación de estudios de diagnóstico precoz de cáncer sintomático

Del mismo modo, sería conveniente alcanzar un consenso basado en la evidencia científica acerca de los criterios a emplear en cada uno de los intervalos temporales en el camino hasta el tratamiento de los pacientes con cáncer oral. Para aumentar la efectividad de intervenciones futuras, es de suma importancia identificar las características socio-demográficas (edad, sexo, factores relacionados con el estilo de vida,

pobreza), los factores psicosociales y los comportamientos que repercuten en la salud de los pacientes en riesgo de experimentar intervalos prolongados hasta el diagnóstico y tratamiento del cáncer oral.

El cálculo de la fecha de aparición de los primeros síntomas requiere de la descripción del marco conceptual y del contexto socio-económico, así como de la comprensión del proceso de interpretación de los síntomas. Así mismo, la información debería obtenerse de los pacientes mediante una entrevista cualitativa (estrategia más personal) y también de los profesionales de atención primaria (los expedientes y registros médicos son útiles para comprobar la información obtenida de los pacientes). A pesar de la existencia de herramientas viables para la recopilación de datos obtenidos de los pacientes, se necesitan cuestionarios estandarizados validados internacionalmente, especialmente en el caso de los estudios poblacionales. La determinación de la fecha de primera presentación a un profesional sanitario resulta muy compleja en el caso del cáncer oral, debido a la ausencia de especificidad de los signos y síntomas tempranos, por ello la información debería ser verificada con el paciente y su médico/dentista de atención primaria. Con todo, las preguntas dirigidas a identificar puntos temporales clave deberían realizarse en el contexto del sistema sanitario y el marco conceptual utilizado. Se recomienda firmemente el uso de estrategias para minimizar los sesgos como el diseño de estudios prospectivos de base poblacional destinados a controlar las posibles variables de confusión, junto con el cumplimiento de las directrices de la declaración de Aarhus.

Limitaciones y sesgos comunes en la investigación sobre diagnóstico precoz de cáncer oral sintomático

Todo estudio epidemiológico está sujeto a un cierto margen de error. Los estudios sobre retraso diagnóstico son susceptibles de reunir un importante número de sesgos que deberían ser controlados para no limitar su validez. A pesar de su importancia y del conocimiento de su existencia, son pocos los autores que mencionan los potenciales sesgos que pueden afectar a sus trabajos, lo que obstaculiza que se puedan limitar sus efectos en futuras investigaciones similares. Desgraciadamente, debido a la imposibilidad de llevar a cabo estudios aleatorizados y controlados por razones éticas obvias, ciertos sesgos en este tipo de estudios son difíciles de controlar.

El método de reclutamiento de la muestra debería limitar los efectos del sesgo de selección, aunque no siempre es posible. Muchos de los estudios se basan en pacientes provenientes de niveles de atención sanitaria terciaria, como los estudios de base hospitalaria. Al tratarse de una muestra poblacional muy específica, se obvian un gran número de pacientes: tanto a aquellos que todavía no han buscado ayuda médica como a aquellos que, de haberlo hecho, todavía no han alcanzado la atención especializada, entre otros. Por el contrario, los estudios de base poblacional podrían facilitar la generalización de resultados a la población completa del estudio.

La forma de recogida de datos y el diseño retrospectivo de este tipo de trabajos los hacen susceptibles al sesgo de memoria en sus participantes, generando un registro menos preciso de los datos que se desean estudiar. Para minimizarlo, se ha propuesto el uso de los registros médicos de los pacientes para conocer el momento en que por primera vez se reconoce un síntoma. Irremediablemente, la recogida de datos por parte del profesional sanitario es subjetiva, tendiendo a registrar sólo aquellos datos que considera relevantes, filtrando el resto. Dicho cribado de datos podría llevar a errores, puesto que la información que se refiere a la percepción de síntomas suele subestimarse, registrándose de manera vaga o, incluso, no registrándose. Las características de los registros de atención primaria parecen menos susceptibles a estos problemas, ya que el registro de los datos de cada visita, entre ellos la razón de la consulta, suele ser más completa.

Otra de las fuentes posibles para la obtención de información son los propios pacientes. Bien es cierto que la naturaleza de la enfermedad y el componente emocional que supone su diagnóstico puede hacer que haya pacientes que elijan no participar en el estudio. Del mismo modo, deben ser tenidas en cuenta las pérdidas por fallecimiento del paciente y la imposibilidad de recogida de datos.

Aunque no existe consenso en cuanto a la forma más adecuada de obtener información de los pacientes, los dos enfoques más utilizados en la literatura son la entrevista y el cuestionario. La entrevista resulta un formato más abierto y personal, que permite respuestas más detalladas que un cuestionario. Los cuestionarios facilitan la obtención de datos en amplias poblaciones, aunque su formato podría resultar más rígido a la hora de recoger las características –muchas veces complejas– de los síntomas. Entre los problemas que derivan de la utilización de este tipo de enfoques es que asumimos que todos los pacientes

poseen el mismo conocimiento acerca de la enfermedad y que existe correspondencia entre cómo los pacientes perciben y experimentan los síntomas. Del mismo modo, no existen cuestionarios estandarizados, por lo que su desarrollo resultaría una herramienta importante en este campo.

Se han propuesto distintos métodos para intentar disminuir el sesgo de memoria y aumentar la validez de la información recogida. A la hora de recordar la fecha en que se percibe por primera vez un síntoma relacionado con la enfermedad, parece que éste es tanto más preciso cuando afecta de manera importante a su vida diaria. Se ha sugerido que preguntar al paciente sobre la última fecha que recuerda en que se encontraba sin ningún síntoma puede resultar más útil que intentar recordar el momento en que aparecen los síntomas. Estrategias como el “calendar land-marking”, utiliza fechas señaladas de la vida del paciente (cumpleaños, vacaciones, festivos...) para mejorar la memoria acerca de los síntomas.

La información obtenida del paciente puede ser ampliada e incluso modificada por la que puedan ofrecerlos sus familiares y los médicos que lo han atendido. La triangulación de la información sobre el intervalo diagnóstico aumenta la calidad de la misma.

Todos los pacientes deben de ser evaluados con los mismos criterios, a fin de evitar sesgos como el llamado “fenómeno de Will Rogers”, que podría condicionar los resultados del estudio.

El ajuste en el análisis permite controlar los efectos de las posibles variables de confusión como la edad, sexo, localización tumoral, grado de malignidad, grado de diferenciación y comorbilidad. Otro factor de confusión relevante es la agresividad tumoral. Un estudio ha permitido poner de manifiesto que la actividad proliferativa tumoral actúa como factor de confusión en la relación entre retraso diagnóstico y estadio tumoral, concluyendo que la actividad tumoral (medida en este estudio como expresión del antígeno Ki-67) afecta más a la supervivencia que la duración del intervalo diagnóstico. Por lo tanto, la importancia de este factor debe ser tenido en cuenta en futuras investigaciones sobre la materia.

También, la priorización en la referencia de los pacientes suele realizarse en función de la extensión de la enfermedad: así, los pacientes más “graves” y con signos/síntomas de alarma de cáncer –por tanto, con una mortalidad potencialmente mayor– son referidos de manera más urgente que aquellos “menos graves”, que presentan síntomas más vagos –con una mortalidad potencialmente menor– (Sesgo por severidad o sesgo por indicación). Este hecho, podría explicar la paradoja descrita en algunos trabajos en los que los pacientes con intervalos diagnósticos cortos tengan mayores tasas de mortalidad que pacientes que tienen intervalos diagnósticos más prolongados, lo que también se ha llamado “waiting time paradox”

Implicaciones prácticas para la investigación y política sanitaria

Para evitar incoherencias terminológicas y para facilitar la comparación entre estudios sobre diagnóstico precoz de cáncer, es altamente recomendado seguir los criterios establecidos por las directrices de la declaración de Aarhus.

El “intervalo del paciente” es el componente fundamental del “intervalo diagnóstico total”, siendo proporcionalmente mayor que el “intervalo de atención primaria”, e incluso de mayor duración que el “intervalo diagnóstico” (desde la primera consulta en atención primaria hasta el diagnóstico definitivo). Paradójicamente, se han llevado a cabo un gran número de intervenciones dirigidas a aumentar el conocimiento sobre cáncer oral en los odontólogos generales y médicos, con el objetivo de acortar el periodo de derivación del paciente a atención especializada, pero las intervenciones centradas en el paciente de cáncer oral son muy escasas. En realidad, los pacientes son el objetivo principal de las intervenciones, que debería dirigirse a aumentar la concienciación pública sobre la enfermedad. A ese respecto, y a pesar de los efectos transitorios descritos, las campañas en medios de comunicación (radio y televisión, periódicos, internet e incluso anuncios publicitarios), ofrecen oportunidades de salvar vidas y pueden ser útiles para aumentar el conocimiento de cáncer. Sin embargo, solamente los folletos con información han demostrado un efecto significativo en el aumento del conocimiento sobre cáncer oral a largo plazo, evidenciando un impacto en la concienciación sobre la enfermedad en la población. Además, debería tenerse en cuenta que el conocimiento sobre cáncer oral es especialmente deficiente entre los grupos de mayor riesgo y entre los individuos de estatus socio-económico más bajo, y también que las intervenciones educativas comunitarias han demostrado una pobre efectividad, quizás debido a una deficiente adaptación al contexto socio-cultural de una población en riesgo.

Nuestros resultados también muestran un margen de mejora en el “intervalo diagnóstico”, siendo posible sacar partido de experiencias previas. Así, las intervenciones destinadas a disminuir el “intervalo de atención primaria” (como las guías NICE) se han mostrado efectivas para reducir el “intervalo diagnóstico” en carcinomas de cabeza y cuello. Del mismo modo, la adecuada priorización de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello ha permitido acortar significativamente el intervalo desde la derivación hasta el tratamiento.

Sumario de recomendaciones metodológicas para estudios de diagnóstico precoz de cáncer oral sintomático

-Terminología: Con la finalidad de conseguir consistencia terminológica, el término de “retraso diagnóstico” debería ser evitado y en su lugar utilizar términos más descriptivos como “intervalos temporales”

-Marco conceptual: Este tipo de estudios debe ser contextualizado en un marco teórico; el más consolidado es el “Modelo del camino del tratamiento”, su empleo ha sido recomendado en la Declaración de Aarhus. Esta guía considera que los cuatro puntos temporales más relevantes en el camino del paciente hacia el diagnóstico y tratamiento son: - Fecha del primer síntoma,-Fecha de la primera presentación del paciente,- Fecha de referencia del paciente y –Fecha del diagnóstico definitivo.

-Consideraciones metodológicas:

- . Son preferibles los estudios prospectivos que los estudios retrospectivos.
- . El procedimiento de muestreo en este tipo de estudios debería ser ampliamente descrito y permitir la reproducibilidad del estudio.
- . La definición de los intervalos debe ser la estandarizada y claramente especificada.

- . Los intervalos temporales deben ser considerados como una variable continua en el análisis estadístico.
- . Las medidas del impacto de los intervalos temporales – variables de resultado- pueden ser: - Estadio del tumor en el momento del diagnóstico,- Supervivencia y –Calidad de vida. Además, pueden considerarse otras variables subrogadas como: -El grado de alerta, creencias y actitudes del paciente (intervalo del paciente) y número de consultas efectuadas por el paciente en atención primaria (intervalo de atención primaria).
- . Los sesgos potenciales de este tipo de estudios deben ser ampliamente discutidos.
- . En términos generales y con la finalidad de incrementar la consistencia metodológica se recomienda seguir la lista de comprobación de la Declaración de Aarhus.

Bibliografía

Coxon D, Campbell C, Walter FM, Scott SE, Neal RD, Vedsted P, Emery J, Rubin G, Hamilton W, Weller D The Aarhus statement on cancer diagnostic research: turning recommendations into new survey instruments. *BMC Health Serv Res.* 2018 Sep 3;18(1):677.

Lyratzopoulos G. Markers and measures of timeliness of cancer diagnosis after symptom onset: a conceptual framework and its implications. *Cancer Epidemiol.* 2014 Jun;38(3):211-3.

Seoane J, Alvarez-Novoa P, Gomez I, Takkouche B, Diz P, Warnakulasiruya S, Seoane-Romero JM, Varela-Centelles P. Early oral cancer diagnosis: The Aarhus statement perspective. A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E2182-9.

Varela-Centelles P, López-Cedrún JL, Fernández-Sanromán J, Seoane-Romero JM, Santos de Melo N, Álvarez-Nóvoa P, Gómez I, Seoane J. Key points and time intervals for early diagnosis in symptomatic oral cancer: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jan;46(1):1-10.

Varela-Centelles P, Seoane J, García-Pola MJ, Seoane-Romero JM, García Martín Jose Manuel. Diagnostic Delay in Symptomatic Oral Cancer, en *Oral Cancer Detection. Novel Strategies and Clinical Impact*, Edit. Springer, 2019

Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S, Campbell C, Andersen RS, Hamilton W, Olesen F, Rose P, Nafees S, van Rijswijk E, Hiom S, Muth C, Beyer M, Neal RD. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. Br J Cancer. 2012 Mar 27;106(7):1262-7.

Figuras

Fig.1. Declaración de Aarhus: modelo del camino del tratamiento

Fig.2. Puntos clave en el camino del paciente hacia el tratamiento

Fig.3 Intervalos temporales en el camino del paciente con cáncer oral sintomático

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el proyecto PI14/01446, integrado en el plan estatal de I+D+I 2013-2016 y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).