

**Retraso diagnóstico en
Cáncer Oral:
implicaciones pronósticas**

Iria Sabela Gómez Pérez

Santiago de Compostela, Junio del 2011



D. Pablo Ignacio Varela Centelles, Profesor Asociado de Prótesis Dental de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela, y

D. Juan Manuel Seoane Lestón, Profesor Titular de Cirugía Oral de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela,

HACEN CONSTAR:

Que el trabajo de investigación que presenta D^a. Iria Sabela Gómez Pérez, con el título “**Retraso diagnóstico en cáncer oral, implicaciones pronósticas**”, ha sido realizado bajo nuestra dirección, supervisando en todo momento su elaboración.

Que a nuestro criterio reúne las características de rigor, originalidad y mérito suficientes para optar al grado de Doctor y ser elevado al superior juicio del Tribunal designado a tal efecto.

Para que así conste, a efectos de justificar los mencionados extremos ante los órganos competentes de la Universidad de Santiago de Compostela, expedimos el presente documento de conformidad en Santiago de Compostela, a 20 de junio de 2011.

Fdo. Dr. Pablo I. Varela Centelles

Fdo. Dr. Juan M. Seoane Lestón

Fdo. D^a Iria Sabela Gómez Pérez (doctoranda)

A Antón

Agradecimientos

A los directores de la presente tesis, profesor Dr. Juan Manuel Seoane Lestón y profesor Dr. Pablo Ignacio Varela Centelles por su apoyo incondicional y constante sin el cual esta tesis no sería posible. A la vez quiero agradecerles su paciencia, perseverancia y su firme estímulo en momentos en los que el desarrollo de la tesis no era tan fluido como se esperaba. En especial a Juan Manuel y a su mujer, Amparo, quienes me animaron e insistieron a dedicarme con profundidad a la investigación, incluso dedicándome buena parte de su tiempo libre y abriéndome las puertas de su casa siempre que era necesario. También quiero agradecerle al profesor Dr. Bahi Takkouche todo el tiempo que dedicó a formarme en el campo del meta-análisis y su colaboración en el trabajo.

Quiero dar las gracias a mi familia y amigos, en especial a mis tíos Ernesto Gómez y Teresa Carballo por su ayuda desde sus propios ámbitos profesionales. A mi madre por enseñarme diligentemente que el esfuerzo es el mejor camino para alcanzar los objetivos y a mi padre por ser el mejor compañero de trabajo y socio. Julio gracias por tu paciencia.

Por último, a mi amigo Iván Franco Rodil por sus ponderadas opiniones y estimables consejos.

Tabla de contenidos

1. JUSTIFICACIÓN	13
2. INTRODUCCIÓN	17
2.1. Cáncer Oral. Definición	19
2.2. Epidemiología	20
2.2.1. <i>Incidencia en el mundo</i>	20
2.2.2. <i>Incidencia en España</i>	21
2.2.3. <i>Incidencia en Galicia</i>	22
2.3. Aspectos generales del cáncer oral. Etiopatogenia	24
2.3.1. <i>Etiología</i>	24
2.3.2. <i>Biología tumoral</i>	25
2.4. Aspectos clínicos del cáncer oral.....	36
2.4.1. <i>Formas de presentación clínica</i>	36
2.4.2. <i>Localización</i>	37
2.4.3. <i>Procedimientos diagnósticos</i>	39
2.4.4. <i>Tratamiento</i>	48
2.4.5. <i>Estrategias de prevención del cáncer oral. Retraso diagnóstico</i>	57
3. OBJETIVOS	69
4. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN.....	73
4.1. ¿Es el diagnóstico precoz del cáncer oral un objetivo factible? ¿Quién tiene la culpa del retraso diagnóstico?	76
4.1.1. <i>Resumen</i>	76
4.1.2. <i>¿El diagnóstico temprano es un objetivo posible? ¿Cuál es la causa del retraso diagnóstico?</i>	76
4.1.3. <i>¿Qué es retraso diagnóstico en el cáncer oral?</i>	77
4.1.4. <i>¿Cómo medimos el retraso diagnóstico?</i>	78

Tabla de contenidos

4.1.5. <i>¿Quién tiene la culpa?</i>	80
4.1.6. <i>¿Está relacionado el retraso diagnóstico con la extensión de la enfermedad?</i>	80
4.1.7. <i>¿Se pueden identificar los pacientes con riesgo de retraso diagnóstico?</i>	83
4.1.8. <i>¿Condiciona la accesibilidad al sistema de salud el retraso diagnóstico?</i>	85
4.1.9. <i>¿Qué se puede hacer para facilitar el acceso?</i>	87
4.1.10. <i>¿Qué hace que un profesional de la salud retrase el diagnóstico de cáncer oral?</i>	88
4.2. <i>¿El retraso diagnóstico en el cáncer oral está relacionado con la extensión tumoral? Un metaanálisis</i>	91
4.2.1. <i>Resumen</i>	91
4.2.2. <i>Introducción</i>	92
4.2.3. <i>Métodos</i>	94
4.2.4. <i>Resultados</i>	95
4.2.5. <i>Discusión</i>	99
4.2.6. <i>Conclusiones y perspectivas</i>	102
4.3. <i>¿Es la biología más relevante que el retraso diagnóstico en el cáncer oral?</i>	104
4.3.1. <i>Resumen</i>	104
4.3.2. <i>Introducción</i>	105
4.3.3. <i>Materiales y métodos</i>	106
4.3.4. <i>Resultados</i>	109
4.3.5. <i>Discusión</i>	111
5. SUMARIO DE RESULTADOS	119
6. DISCUSIÓN GENERAL	125
7. CONCLUSIONES	133

8. BIBLIOGRAFÍA.....	137
9. ÍNDICE DE TABLAS	187
10. ÍNDICE DE FIGURAS.....	191
11. ANEXOS.....	195
Anexo 1. ¿Es el diagnóstico precoz del cáncer oral un objetivo factible? ¿Quién tiene la culpa del retraso diagnóstico?	196
Anexo 2. ¿El retraso diagnóstico en el cáncer oral está relacionado con la extensión tumoral? Un metaanálisis	205
Anexo 3. ¿Es la biología más relevante que el retraso diagnóstico en el cáncer oral?	211

1. JUSTIFICACIÓN

1. Justificación

El cáncer oral no es una neoplasia frecuente pero conlleva una gran morbilidad. La incidencia del cáncer oral está aumentando.¹ La supervivencia relativa a los 5 años, estandarizada por edad, se sitúa alrededor del 45%.¹ Se considera como principal causa de la alta mortalidad el diagnóstico tardío, siendo lesiones de considerable tamaño, invasivas en profundidad, y frecuentemente con metástasis en los ganglios linfáticos regionales, a pesar de que este cáncer aparece en una región donde puede ser fácilmente diagnosticado en fases precoces.² A pesar de su accesible diagnóstico en un examen clínico de rutina no especializado, el 60% de los cánceres de la cavidad oral se diagnostican en estadios avanzados.

Estos hechos convierten esta patología en un problema de salud importante, mal controlado, y con soluciones pobres, por lo que un diagnóstico precoz es fundamental, siendo especialmente necesario identificar los factores implicados en un diagnóstico en estadios avanzados.

2. INTRODUCCIÓN

2. Introducción

2.1. Cáncer Oral. Definición

Las enfermedades neoplásicas pueden ser definidas como trastornos proliferativos celulares caracterizados por un crecimiento celular desordenado, a menudo acompañado de trastornos en la diferenciación.³

El carcinoma oral de células escamosas (COCE), llega a representar el 90% de los tumores malignos orales,^{4,5} constituyendo el restante 10% los melanomas, los sarcomas, los carcinomas de glándulas salivares menores y los carcinomas metastásicos.⁵ La cavidad oral representa la localización más frecuente de los tumores malignos primarios en la región de cabeza y cuello.⁶

Se incluyen aquellos carcinomas de células escamosas que se originan en el interior de la cavidad oral, desde el límite posterior del bermellón labial hasta el paladar blando, pilares anteriores y base de la lengua. Incluyendo por tanto, las siguientes áreas específicas:⁷

- mucosa vestibular y yugal
- encías superior e inferior
- triángulo retromolar
- paladar duro
- lengua móvil

2.2. Epidemiología

2.2.1. Incidencia en el mundo

El carcinoma oral de células escamosas supone la sexta neoplasia por orden de frecuencia en el mundo,⁸ y su incidencia total ha permanecido estática o ha disminuido ligeramente en las décadas de los 70 y 80,⁹⁻¹² aumentando posteriormente.¹³⁻¹⁶ En Estados Unidos, la *American Cancer Society* estima que cada año se diagnostican aproximadamente 20.300 nuevos casos de cáncer de la cavidad oral.⁶

Esta malignidad constituye del 0,6 al 5% de todos los cánceres de Europa, América y Australia,^{4,17,18} con grandes oscilaciones en su incidencia entre distintos países, lo que se ha atribuido a diferencias en hábitos, en educación preventiva, y también en la calidad de las historias clínicas sobre las que están basados estos estudios.

Generalmente, las tasas más altas de cáncer oral fueron encontradas en Melanesia, Asia Sur-Central, y Europa Central y Oriental y las más bajas en África, América Central y Asia Oriental.¹⁹ Las tasas de mortalidad disminuyeron significativamente en las últimas décadas en varios países, entre ellos los de Europa y Asia,^{20,21} pero continúan creciendo en varios países del Este de Europa, incluyendo Hungría y Eslovaquia.²⁰ En cuanto a la mortalidad, ésta disminuyó en hombres del 1997 al 2006, con un porcentaje de cambio anual del -2,83% pero se mantuvo relativamente constante en mujeres (+0,38%).

El aumento en las mujeres en la mayoría de los países europeos se atribuye principalmente a la epidemia de tabaquismo en curso.²⁰ Esto contrasta con la tendencia decreciente en todas las edades, tanto en hombres como en mujeres en los Estados Unidos y el Reino Unido, donde la epidemia del tabaco se inició y decayó antes.^{19,20,22} Sin embargo, las tasas de incidencia de localizaciones de cáncer oral relacionado con infecciones de virus del papiloma humano (VPH) como la orofaringe, amígdala y base de la lengua, está

aumentando en adultos jóvenes en los Estados Unidos y en algunos países de Europa; lo que se ha relacionado con cambios en el comportamiento del sexo oral.^{23,24}

En la Unión Europea (entonces formada por 12 países), la incidencia en 1990 fue de 9,4 casos por cien mil habitantes,¹ observándose desde entonces una tendencia al alza^{13,25} al igual que en el resto del mundo.

2.2.2. Incidencia en España

En España los tumores de la cavidad oral y faringe son la décima causa de mortalidad en los hombres.²⁶ La incidencia en España del carcinoma oral de células escamosas oscila entre 12,9 y 5,7 casos por cien mil habitantes/año en los varones y entre 2,1 y 0,6 casos por cien mil habitantes /año para el sexo femenino.²⁷

En relación a otros países de Europa, en el año 2002, España ocupaba el tercer lugar en incidencia de cáncer de la cavidad bucal en hombres (estimada para todo el conjunto del estado a partir de los datos proporcionados por los registros de cáncer), solamente precedido por Hungría y Francia, actualmente se encuentra en el séptimo lugar.²⁸ En mujeres, ocupaba una situación intermedia²⁶ y actualmente descendió al undécimo lugar.²⁸

Las comunidades autónomas de Asturias y País Vasco presentan una mortalidad claramente superior a la media española para los hombres, aunque no es así para las mujeres, en las que la mortalidad se asemeja a la de otras comunidades españolas.²⁶

Al igual que ocurre con otros cánceres de cabeza y cuello, el cáncer oral es predominantemente una enfermedad de edades avanzadas, probablemente debido a la duración e intensidad de la exposición carcinogénica.^{29,30} Únicamente el 3% de los cánceres de la cavidad oral ocurren en pacientes de 40 años de edad o menores, y esto se ha mantenido

relativamente constante a lo largo de los años.³¹⁻³³ Algunos estudios muestran un alarmante incremento en la incidencia de cáncer oral entre adultos jóvenes.³⁴

Se ha sugerido que el cáncer oral en adultos jóvenes podría tener características específicas, y que un factor genético, un defecto congénito de la defensa inmune, puede jugar un papel relevante en este grupo de pacientes.^{35,36} Se ha observado que en pacientes jóvenes el cáncer tiene un comportamiento más agresivo y peor pronóstico.³⁵

En cuanto a la predilección sexual, la incidencia del cáncer de cavidad bucal y faringe varía de forma substancial entre hombres y mujeres en todos los registros españoles, debido quizá al diferente porcentaje de mujeres y hombres que fuman. El tabaco y el alcohol son los principales factores de riesgo para el cáncer de la cavidad bucal, lo que queda reflejado en los patrones de incidencia en ambos sexos.²⁶

En cuanto a la mortalidad, ésta disminuyó en hombres del 1997 al 2006 pero se mantuvo relativamente constante en mujeres. En relación a otros países de la UE27, estimaciones para el año 2008 indicaban que España ocupaba un lugar intermedio en cuanto a la mortalidad por cáncer de cavidad bucal en hombres, pero la mortalidad en mujeres era una de las más bajas en la zona.²⁸

2.2.3. Incidencia en Galicia

En Galicia, en el periodo comprendido entre el 2002 y el 2006, se describen unas tasas ajustadas por 100.000 habitantes de 9,68 en hombres y 1,37 en mujeres. Si las comparamos con el resto de comunidades autónomas, son superiores tanto en hombres como mujeres a la media de España: en el caso de los hombres en el quinquenio 2002-2006 se encuentra en el sexto puesto, y en el caso de las mujeres para el mismo quinquenio en el quinto.²⁶ En la figura 1 se puede observar la evolución entre los años 1975 y 2008 desglosada por provincias y junto con la media de España tanto en hombres como mujeres.³⁷ En la figura se aprecia un comportamiento parejo de la incidencia en el sexo femenino, mientras que en el caso de los varones la

Introducción

incidencia es superior a la media española en la provincia de Pontevedra durante el periodo estudiado, situación que se reproduce en la provincia de A Coruña al final del periodo estudiado. Las provincias de Lugo y Ourense muestran también aumentos en la incidencia de esta neoplasia, pero con carácter menos marcado.

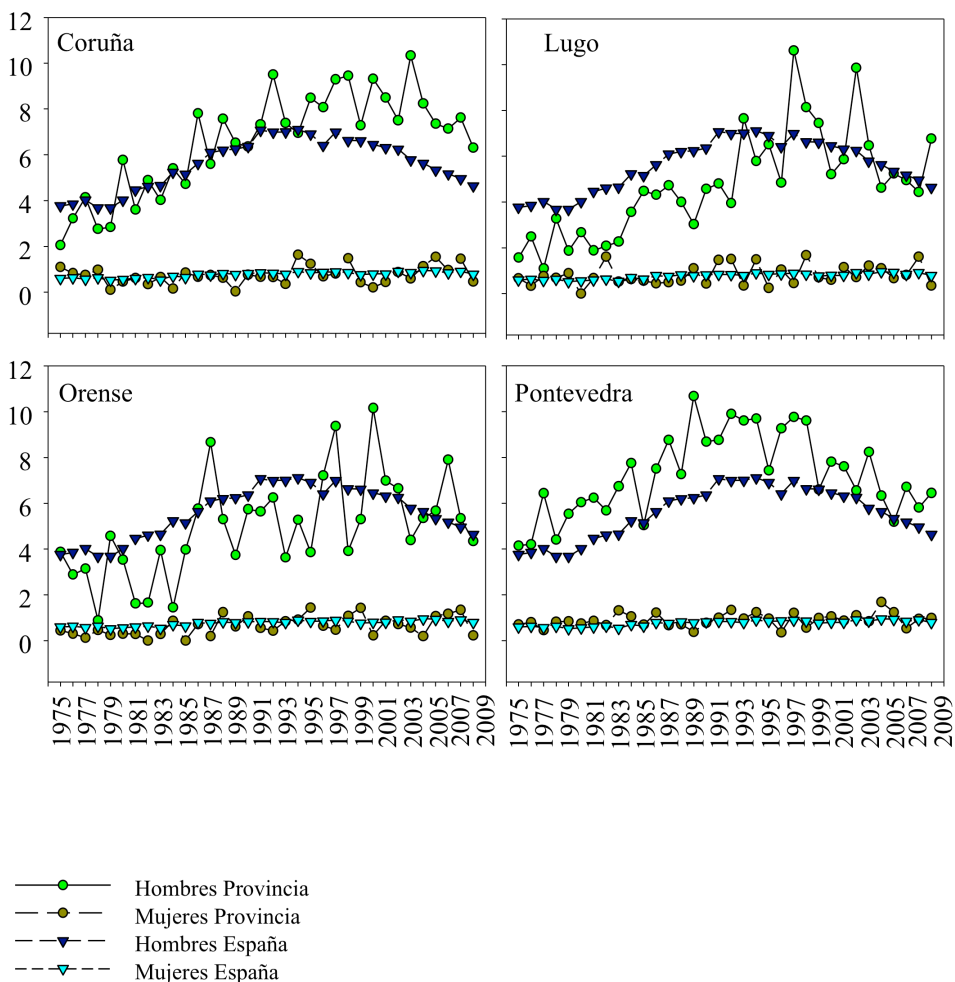


Figura 1: Tasas de incidencia ajustadas a la población mundial /100.000 habitantes, de hombres y mujeres gallegos desglosadas por provincias comparadas con la media de España en el periodo 1975-2008³⁷

2.3. Aspectos generales del cáncer oral. Etiopatogenia

2.3.1. Etiología

La etiopatogenia del cáncer oral permanece desconocida.³⁸ Al igual que en todos los carcinomas, hoy día se asume que la causa del COCE es multifactorial, sin que se haya definido o aceptado un único carcinógeno. Los agentes implicados se han agrupado en extrínsecos e intrínsecos, imponiéndose la teoría de que más de un factor es necesario para su aparición. Entre los factores intrínsecos se incluyen estados sistémicos o generalizados, sin que se atribuya a la herencia un papel relevante. Entre los extrínsecos se incluyen hábitos como consumo de tabaco, alcohol o, también, sífilis.

Factores etiológicos del cáncer de cavidad oral son el hábito de fumar,³⁹⁻⁴² y el consumo de alcohol.^{30,42-44} Otros factores implicados pueden ser una higiene oral deficiente, prótesis mal adaptadas o dientes rotos,⁴⁵ sífilis, candidiasis crónica, deficiencia de hierro, infecciones por herpes simple,⁴⁶ deficiencias nutricionales, varios agentes químicos y factores inmunológicos.⁴⁷

Los efectos de la radiación ultravioleta sobre los labios son bien conocidos, pero existen también otras formas de radiación (por ejemplo la radiación X) que pueden inducir efectos indeseables en los tejidos orales disminuyendo la reactividad inmune y produciendo anormalidades en el material cromosómico que aumentan el riesgo de desarrollar neoplasias primarias en el área de cabeza y cuello.⁴⁷

Los llamados “virus oncogénicos” podrían jugar un papel principal en una gran variedad de cánceres, aunque hasta la fecha no se ha identificado ningún virus capaz de inducir un carcinoma oral de células escamosas. Sin embargo, la lista de candidatos no es corta e incluye a retrovirus, adenovirus, virus del herpes simple y virus del papiloma humano. La información disponible parece apuntar hacia el virus del papiloma humano tipo 2, aunque no es posible establecer una relación causal.⁴⁸

Introducción

Los oncogenes y los genes supresores de tumores son componentes cromosómicos que pueden ser activados por una variedad de agentes etiológicos como virus, radiación o carcinógenos químicos. Una vez se ha producido la activación, tienen capacidad para estimular la producción de una cantidad excesiva de material genético mediante amplificación o sobreexpresión del gen implicado. Probablemente los oncogenes se encuentran implicados en la iniciación y progresión del carcinoma oral de células escamosas, mientras que los genes supresores de tumores permiten, indirectamente, la producción de la neoformación al verse inactivados. En el carcinoma oral de células escamosas se han identificado anormalidades de los oncogenes ras, myc, c-erB, y de los genes supresores de tumores p53 y E-caderina.⁴⁷

2.3.2. Biología tumoral

El cáncer es una enfermedad genética.^{49,50} Una única lesión genética normalmente no es suficiente para inducir una transformación neoplásica de una célula. Estudios estadísticos sugieren que hacen falta entre 6 y 10 alteraciones genéticas para que se produzcan una transformación maligna de la mucosa oral.⁵¹

En el COCE las investigaciones relacionadas con la evaluación de la proliferación se han vuelto comunes en la histopatología como medio de predecir el comportamiento de los tumores, tales como la probabilidad de recurrencia metastásica potencial local y el crecimiento de las metástasis, así como la supervivencia libre de enfermedad.

Existen diferentes tipos de marcadores celulares y tisulares que, desde una perspectiva molecular, pueden proporcionar información adicional a la recopilada en el examen clínico y en el estudio histopatológico.

Marcadores de crecimiento tumoral

-EGF (Epitelial Growth Factor) (EGF-R, c-erb1-4 o Her-2/neu):

El factor receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) se localiza en el cromosoma 7. Pertenece a la familia erbB, receptores de la tiroquinasa, que está constituida por el gen EGFR, erbB-1, erbB-3 y erbB-4. Es una glucoproteína transmembrana de 170 kDa. Los EGFR o el C-erbB-2 son importantes en la transducción de la diferenciación, el desarrollo y la emisión de la señal mitogénica en las células normales. En diferentes estadios de transformación maligna de los tejidos se produce un aumento anómalo del oncogén erbB-1, que según Werkmeister *et al.*⁵² se encuentra sobreexpresado en un 20,2% de los carcinomas orales. Se ha localizado una sobreexpresión del gen EGFR en diferentes tumores humanos, incluido el carcinoma oral de células escamosas, y la razón no es bien conocida.^{53,54} El oncogén erbB-2 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y su sobreexpresión, en un 14,7% de los carcinomas orales, incrementa el potencial de metástasis. Las aberraciones de erbB-1 y erbB-2 son marcas que indican que en la lesión puede producirse un proceso de carcinogénesis y conviene recordar que son muy comunes las alteraciones genéticas en lesiones orales premalignas histológicamente no displásicas.⁵²

-Ciclinas (ciclina A, B1, D1, E).

Son esenciales en el control del ciclo celular. Su activación avanza el inicio del ciclo celular e incrementa la replicación. Una elevada expresión de cdk2 es un factor crítico en la progresión del cáncer y se puede utilizar como marcador predictivo en el pronóstico del mismo.^{55,56} La proteína ciclina D1 tiene un papel importante en las fases más tardías del proceso de malignización, encontrándose sobreexpresada en un 39,62% de los carcinomas de células escamosas orales y faríngeos.⁵⁷

Introducción

-Antígenos de proliferación celular nuclear.

Son proteínas nucleares asociadas con la ADN-polimerasa. Aparecen en la fase final de G1 y en la fase S. También se considera que forman parte del complejo ciclina D-cdk, donde participan en las fases del ciclo celular. Son indicativos de proliferación celular.⁵⁵

-P120.

Es un nuevo componente en la familia de las cateninas. Se trata de una proteína asociada a la proliferación nuclear en estadios precoces de la fase S. Se localiza junto al centrómero del brazo largo del cromosoma 11. Las alteraciones del complejo E-caderina-p120 pueden jugar un papel importante en la progresión tumoral. Una pérdida de expresión de este complejo indica que la neoplasia se encuentra en situación de progresión.⁵⁸

-Ki-67/MIB.

Los dos marcadores aumentan cuando hay proliferación tisular. Los niveles de Ki-67 tienen una estrecha relación con el grado histológico del carcinoma de células escamosas oral.^{55,59} El marcador Ki-67 es considerado un buen indicador de la actividad proliferativa de la población celular.^{60,61} EL Ki-67 es una proteína nuclear no histónica que está presente en todas las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y M), pero está ausente en las células en reposo, y alcanza su pico de concentración en las fases G2 y M.⁶² La fracción de crecimiento, que es la relación entre las células de crecimiento dentro del ciclo, puede ser fácilmente identificado por Ki-67 o anticuerpos MIB-1 la expresión del antígeno en las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular.^{63,64} La expresión inmunohistoquímica del Ki-67 es significativamente mayor en pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos del cuello de tal forma que representa un factor pronóstico independiente en la supervivencia de pacientes con COCE.⁶⁵ La literatura muestra que la coexpresión de los marcadores Ki-67 y p53 participa en la carcinogénesis del COCE provocando crecimiento celular.⁶⁶ Varios autores como Lavertu *et al.*⁶⁷

Introducción

consideran que la coexpresión de los marcadores p53 y Ki-67 está asociada con un menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad, incluyendo menor tiempo hasta la recidiva.

-AgNOR.

Las proteínas AgNOR se han definido como anillos de ADN nuclear que codifican para el ADN ribosomal. Son argirofílicas y constituyen un indicador de proliferación nuclear.⁶⁸ La cuantificación y distribución de las AgNOR son parámetros subjetivos y no diagnósticos de lesiones específicas, pero son útiles como complemento al estudio histopatológico, para conocer el grado de alteraciones celulares y nucleares existentes.⁶⁸ Es el único marcador de este grupo que tiene una importante asociación con el pronóstico y podría ser indicativo del grado de malignidad.^{55,68}

-Skp2 (S-phase kinase-interacting protein 2).

Una alta expresión está ligada a una disminución del p27 y se ha relacionado con un pobre pronóstico.⁶⁹

-Bcl2/BAG1.

La proteína antiapoptótica Bcl2 se encuentra en la membrana mitocondrial.⁵⁴ Es regulada por la proteína p53. Forma parte del sistema de regulación que controla el ciclo celular y la inducción de la apoptosis.⁵⁵ Altas concentraciones de Bcl2 pueden prevenir la inducción de varias formas de apoptosis,⁵⁴ dando lugar al desarrollo de carcinomas, favoreciendo la aparición de mutaciones y progresión tumoral. La función de la BAG1 es inversa a la de Bcl2.⁵⁴

Introducción

-HSP27 y 70 (Heat shock proteins).

Parecen estar asociadas con mutaciones del gen TP53. La proteína HSP27 se encuentra en mucosa normal y en pequeños tumores. Se detectan niveles elevados de HSP70 en los carcinomas de células escamosas orales. Ambas interactúan con Bcl2, dando soporte al efecto de proliferación.⁷⁰

-Telomerasa.

Se trata de una estructura proteica del ADN, situada en el extremo de los cromosomas eucariotas.⁵⁵ La actividad telomérica es esencial para controlar el potencial indefinido de la división y de la inmortalidad de las células eucariotas.⁵⁵ Esta actividad, que en las células somáticas normales no se detecta, puede valorarse en los tejidos biopsiados.⁷¹ Como en otros tumores, esta actividad se utiliza como marcador en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas o neoplásicas de la mucosa oral, ya que entre el 80-90% de los tumores tienen un elevado nivel de expresión telomérica, en particular de la subunidad hTERT (actividad catalítica).⁷² La detección, sobre todo de la subunidad hTERT, puede ser útil como marcador de diagnóstico adicional, especialmente en la detección precoz del carcinoma de células escamosas.⁷¹⁻⁷³

Marcadores de supresión tumoral y de respuesta antitumoral

- pRb.

Es un factor clave del punto de comprobación de G1;⁷¹ por tanto es la llave del punto R. Koontongkaew *et al.*⁷⁴ han encontrado una sobreexpresión de esta proteína en un 58,49% de los carcinomas orales estudiados. La desregulación de la pRb da lugar a aberraciones de distintas proteínas celulares, como la CD1 y la CDK4; este mecanismo es necesario para el desarrollo del cáncer oral y faríngeo.

Introducción

-Inhibidores de la ciclina dependiente de la quinasa.

Hay 2 familias de CDKIs: la familia de p21 y la familia de INK4.⁵⁵ La p21 es el gen inhibidor universal de las CDKs; se localiza en el cromosoma 6. En condiciones normales forma un complejo con las ciclinas. Hay una asociación entre la expresión de p21 y el grado de diferenciación tumoral.^{54,74} Es muy posible que la sobreexpresión de p21 sea causada por mecanismos de transactivación p53-independiente.⁷⁵

-P53.

El p53 es una fosfoproteína de 53 kDa,⁵⁵ formada por 393 aminoácidos. Tiene un papel importante en el control del ciclo celular, actuando como factor de transcripción,⁵⁴ de la estabilidad genómica, de la diferenciación celular y de la apoptosis.^{54,76} Las aberraciones del gen TP53 son las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer oral. La detección de esta proteína suele indicar la ineficacia de los mecanismos estabilizadores, es decir, hay una pérdida de la función proapoptótica, lo que da lugar a un crecimiento continuo tumoral. En diferentes estudios se ha demostrado que la expresión de la proteína p53 en biopsias donde existen displasias orales y carcinomas *in situ* es precedida por cambios histológicos malignos en meses o semanas.⁷⁶ En todo caso, la mutación de la p53 o su sobreexpresión no son suficientes, para que se desarrolle el carcinoma oral.

-Bax.

Cofactor de p53 que actúa en la inducción de la apoptosis. Es inducido por la p53. Bajos niveles de Bax se han relacionado con mal pronóstico del carcinoma de células escamosas.^{49,77}

Introducción

-Fas/FasL.

Son mediadores de la apoptosis y pertenecen a la familia de TNF-R. FasL se ha encontrado sobreexpresada en carcinoma de células escamosas. Si no se encuentran receptores de Fas, ello indica que hay una pobre diferenciación tumoral.^{55,78}

-Células dendríticas (DC).

Pueden generar una respuesta antitumoral importante. Una sobreexpresión de ellas indica buen pronóstico.⁵⁵

-Cadenas Zeta.

Se han identificado recientemente como parte de receptor de células T, que participan en la defensa tumoral. La carencia de expresión de las cadenas zeta en tumores se ha asociado a menor supervivencia.⁷⁹

Marcadores de angiogénesis

-VEGF/VEGF-R (vascular endothelial growth factor/receptor):

Es una citoquina multifuncional que controla la angiogénesis y también actúa como factor de supervivencia de las células endoteliales, realzando la expresión de bc12, Bc12 y VEGF. Éstas regulan la expresión de la citoquina proangiogénica interleuquina 8 (IL8).⁵⁵

-NOS2 (Nitric oxide synthase type II).

Se considera el responsable de la angiogénesis en los cánceres y también de la diseminación tumoral. El enzima NOS2 se ha encontrado en las metástasis linfáticas.⁵⁵

-PD-ECGF (Platelet-derived endothelial cell growth factor):

Es una citoquina angiogénica que deriva de las plaquetas. Se han encontrado en los microvasos del carcinoma de células escamosas oral.⁵⁵

Introducción

-FGFs (Fibroblast growth factor).

Son una familia de polipéptidos que regulan la proliferación y diferenciación celular.

El FGF-1 no está directamente relacionado con el proceso de proliferación celular en el carcinoma de células escamosas, aunque su menor concentración en la carcinogénesis puede influir en una pobre diferenciación. FGF-2 y FGF-3 pueden influir en la carcinogénesis a través de un mecanismo de autorregulación.⁵⁵

Marcadores de invasión tumoral y potencial metastásico

-MMPs (Matrix-Metallo-Proteases).

Son metaloenzimas de zinc. Su expresión se ha puesto de manifiesto en el carcinoma de células escamosas oral y se relaciona con el estadio del tumor.⁵⁵

-Catepsinas.

Estas proteasas lisosomales realzan el efecto de la invasión tumoral y sus metástasis.⁸⁰

-Integrinas.

Son una familia de receptores de superficie celular. Estos receptores transmembrana están compuestos por 2 subunidades: alfa y beta. La expresión de la integrina $\alpha\beta6$ es inducida durante la génesis del tumor y la reparación epitelial. Existen diversos estudios que demuestran que la integrina $\alpha\beta6$ se expresa en el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral.⁵⁵ En el estudio realizado por Hamidi *et al.*,⁵⁵ el 41% de las leucoplasias expresaban la integrina $\alpha\beta6$, que podía estar asociada a procesos de reparación epitelial, inflamación o transformación maligna. La expresión de esta integrina parece ser necesaria, pero no suficiente para que se produzca dicha transformación.⁵⁵

Introducción

-Caderinas y cateninas.

Su función principal es el mantenimiento de la polaridad y la arquitectura tisular. La expresión de estas moléculas es inversamente proporcional a la diferenciación tumoral.^{55,81}

-Desmoplaquina/placoglobina.

Una baja expresión de estas moléculas se ha relacionado con metástasis a distancia.⁵⁵

-Ets-1.

Protooncogén que actúa como un factor⁸² de transcripción. Se ha relacionado con el estadio tumoral y las metástasis linfáticas.⁵⁵

Marcadores celulares de superficie

-Carbohidratos.

Un aumento del complejo mucínico en la superficie celular se relaciona con un aumento del grado de displasia.⁵¹

-Antígeno de histocompatibilidad (HLA).

Las moléculas que forman el complejo de inmunohistocompatibilidad clase I tienen un papel muy importante en la inmunidad. El antígeno HLA de clase II se expresa en algunos carcinomas orales y con más frecuencia en los que están poco diferenciados.⁵¹

-Antígeno CD57.

Se encuentra en la membrana de las células linfoides y neurales. En leucoplasias orales con displasia moderada o severa existe un aumento del porcentaje de linfocitos CD57, respecto a los tejidos normales.⁷⁶

Marcadores intracelulares

-Citoqueratinas.

Son estructuras proteicas de las células epiteliales. Existen 19 citoqueratinas, que se dividen en 2 subfamilias. Los cambios en la expresión de estas proteínas no se pueden considerar predictores del desarrollo de displasia. La malignización de las lesiones orales se asocia con la desaparición de las citoqueratinas. Se ha visto que la expresión de CK19 en la capa de células suprabasal de la mucosa oral puede utilizarse como marcador diagnóstico de lesiones precancerosas orales. Y la expresión de CK19 se ha localizado en las fases iniciales de la carcinogénesis.⁸³

Marcadores de queratinización anómala

-Filagrinas.

Son proteínas ricas en histidina, que se encuentran en las capas granular y córnea del epitelio normal. Son responsables de la agregación de queratina entre los filamentos en los estadios finales de la diferenciación de los queratinocitos. En las leucoplasias orales las filagrinas aparecen en el estrato córneo y en los carcinomas orales forman perlas de queratina. Se supone que su expresión es independiente del grado de atipia histológica.⁸⁴

-Involucrina.

Es un producto de diferenciación de los queratinocitos y se piensa que su expresión es independiente de la agresividad tumoral o de la atipia histológica.⁸⁵

-Proteínas desmosomales.

Constituyen un complejo. En un estudio realizado sobre la glicoproteína desmosomal 1 se observó que su expresión estaba muy reducida en tumores primarios poco diferenciados y cuando existían metástasis en ganglios linfáticos cervicales.⁸⁶

Introducción

-Antígeno de la sustancia intercelular.

Se encuentra parcial o totalmente ausente en el 92% de las leucoplasias orales con displasia y en un 26% de las leucoplasias sin displasia. La pérdida de expresión de este antígeno se observa en el 95% de los carcinomas orales.⁸⁷

-Análisis nuclear.

El trabajo de Sudbo *et al.*⁸⁸ expone que se ha producido un avance importante en la valoración del riesgo de cáncer oral en pacientes que tienen leucoplasias, mediante el análisis del ADN. Por tanto, el ADN es un potente predictor de riesgo de la transformación maligna de una lesión.^{89,90} Una de las técnicas más sensibles en el estudio de los cambios clonales en tumores y lesiones premalignas es el análisis basado en el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La ventaja de este procedimiento es que precisa una cantidad mínima de ADN. Este análisis puede realizarse con células exfoliadas por raspado de las superficies sospechosas, pudiéndose obtener mucha información mediante una técnica no invasiva. En el análisis nuclear se valoran diferentes parámetros:

1) Patrón de ploidía del ADN (de apareamiento cromosómico), que refleja el riesgo de cáncer oral:⁵⁵

- Anaploide: riesgo alto.
- Tetraploide: riesgo intermedio.
- Diploide: riesgo bajo.

La información molecular permite redefinir la valoración del riesgo de cáncer oral, así por ejemplo las leucoplasias orales anaploides requieren tratamientos más agresivos, para prevenir su evolución hacia la malignidad.⁸⁸

2) Polisomía cromosómica: Es un determinante de inestabilidad genética.^{49,90} Para Kim *et al.*,⁴⁹ en las áreas catalogadas de alto riesgo de malignización existe gran polisomía cromosómica, en comparación con áreas de bajo riesgo. Estas polisomías son

mucho más numerosas en epitelios displásicos que en epitelios hiperplásicos.

Productos del ácido araquidónico. Enzimas

-La glutatión S-transferasa (GSTS)

Es un isoenzima que actúa en la segunda fase del metabolismo celular. Pertenece a una compleja familia de proteínas multifuncionales. Desarrolla un papel importante de protección celular frente a agentes citotóxicos y carcinogénicos. Existen 3 tipos de GST: α , β y π . En diversos trabajos se ha demostrado que existe una sobreexpresión de GST- π en los tejidos humanos con cáncer, en lesiones orales premalignas y durante la carcinogénesis oral experimental. Por tanto, puede emplearse como marcador tumoral de lesiones epiteliales premalignas orales. Se ha observado que la displasia epitelial y la GST- π están relacionadas con una disfunción inmunológica local.⁷⁶

2.4. Aspectos clínicos del cáncer oral

2.4.1. Formas de presentación clínica

La forma clínica de esta alteración es variable, pudiendo tener distintas presentaciones entre las que figuran:

- Exofítica
- Endofítica
- Mixta
- Leucoplásica
- Eritroplásica
- Eritroleucoplásica

Las formas leucoplásica, eritroplásica o eritroleucoplásica, probablemente corresponden a casos que todavía no han producido una ulceración o una

Introducción

masa, siendo clínicamente iguales a leucoplasias o eritroplasias, con una frecuencia total a la hora del diagnóstico en torno al 5%.⁹¹

La forma exofítica presenta típicamente una superficie irregular o papilar con un color que oscila desde el normal al rojo o blanco dependiendo de la cantidad de queratina producida. La superficie está con frecuencia ulcerada y presenta induración a la palpación, pudiendo aparecer también en forma de lesiones mixtas endo- y exofíticas.⁹¹

Los carcinomas endofíticos presentan un área central deprimida, de forma irregular, ulcerada, rodeada de un borde evertido de mucosa normal, roja o blanca, que resulta de la invasión del tumor hacia abajo y lateralmente en el epitelio adyacente, siendo ésta su presentación más típica.^{91,92} Esta forma clínica no es única del carcinoma oral y puede aparecer también como consecuencia de lesiones granulomatosas o úlceras traumáticas crónicas.⁹³

El tumor puede ocasionar destrucción ósea, que puede ser dolorosa o indolora, con imagen radiológica en sacabocados, con bordes mal definidos y similar en su apariencia a osteomielitis. El tumor puede, también, extenderse durante varios centímetros a lo largo de un nervio sin independizarse totalmente para formar metástasis (invasión perineural).

2.4.2. Localización

Existen ciertas discrepancias a la hora de concretar las localizaciones que cabrían bajo el epígrafe de cáncer oral, lo que hace necesario recurrir a una clasificación unánimemente aceptada. La Clasificación Internacional de Enfermedades aplicada a Oncología en su décima edición⁸² designa los tumores malignos de labio, cavidad oral y faringe con los códigos C00 a C07. Dado que en la literatura sobre oncología oral existen multitud de agrupaciones y muy dispares, es necesario establecer criterios objetivos, fundamentados en la patología en estudio y en los parámetros investigados:

Introducción

- Tumor maligno de labio: C000 a C009
- Tumor maligno de la base de la lengua: C010
- Tumor maligno de otras partes de la lengua: C020 a C029
- Tumor maligno de la encía: C030 a C039
- Tumor maligno del suelo de la boca: C040 a C049
- Tumor maligno del paladar: C050 a C059
- Tumor maligno de otras partes no especificadas de la boca: C060 a C069
- Tumor maligno de la orofaringe: C100 a C109
- Mucosa de labio inferior 140.5

Por otra parte las diversas localizaciones anatómicas dentro de la cavidad oral y la orofaringe, según lo descrito por el *American Joint Committee for Cancer Staging* son las siguientes:^{6,94}

- Lugares anatómicos en de la cavidad oral:
 - Labio (superior e inferior)
 - Lengua (dos tercios anteriores)
 - Suelo de boca
 - Encía (superior e inferior)
 - Mucosa bucal
 - Trígono retromolar
 - Paladar duro
- Lugares anatómicos en la orofaringe:
 - Labio (superior e inferior)
 - Lengua (dos tercios anteriores)
 - Suelo de boca
 - Encía (superior e inferior)
 - Mucosa bucal
 - Trígono retromolar
 - Paladar duro

- Lugares anatómicos en de la orofaringe:
 - Paladar blando
 - Base de la lengua
 - Amígdala
 - Pared faríngea

La lengua y el suelo de la boca son las localizaciones más habituales de los carcinomas epidermoides primarios de la cavidad oral en el mundo occidental.⁶ En la lengua afecta más frecuentemente las superficies laterales posteriores y la cara ventral.^{76,91,95-98} El suelo de la boca suele afectarse primordialmente en sujetos masculinos. El trígono retromolar y la mucosa yugal son, sin embargo, las localizaciones primarias más frecuentes en aquellas partes del mundo donde están más extendidos los hábitos de masticar tabaco y nuez de betel.⁶ En órdenes menores de frecuencia suele asentar también en paladar blando, encía, mucosa yugal, mucosa labial y paladar duro.^{16,99}

2.4.3. Procedimientos diagnósticos

El diagnóstico precoz en el cáncer oral es un objetivo prioritario de salud pública, en el cual los profesionales de la salud oral deben desempeñar un papel protagonista. En la detección precoz del cáncer se distingue “cribado” (“*screening*”) (la aplicación de una prueba para evaluar la presencia de enfermedad a individuos asintomáticos que aparentemente no la padecen) y la “detección de casos” (“*detection of cases*”) (la aplicación de un procedimiento particular a los pacientes con una lesión identificada).¹⁰⁰

La exploración oral convencional (examen visual y palpación) constituye el criterio de referencia en los estudios sobre cribado de cáncer y precáncer oral; en el caso de estudios sobre detección de casos, la referencia la constituye la biopsia. Existen, además, una serie de técnicas que contribuyen al diagnóstico del cáncer oral, tales como el test de azul de toluidina y la citología, o los más recientes sistemas de detección basados en luz¹⁰¹ (Tabla 1).

- EXPLORACIÓN ORAL CONVENCIONAL (examen visual y palpación)
- AZUL DE TOLOUDINA
- SISTEMAS DE DETENCIÓN BASADOS EN LA LUZ
 - Quimioluminiscencia (ViziLite Plus®; Microlux/DL®)
 - *Estudio de la fluorescencia tisular* (VELscope®)
 - *Espectroscopia fluorescente de tejido*
 - CITOLOGÍA EXFOLIATIVA O CEPILLO PARA BIOPSIA (OralCDx®)
- BIOPSIA E HISTOPATOLOGÍA
- ANÁLISIS ESPECÍFICO DE SANGRE (CEA, SCCAA, IAP, CYFRA, ANXA1, y otros)*
- ANÁLISIS ESPECÍFICO DE SALIVA
- (IGF, MMP-2, MMP-9, CYFRA 21-1, TPS, IL-1B, DUSP 1, HA3, OAZ1, S100P, SAT, miRNA, y otros.
- IMAGEN (OPT, TC, CBCT, RM)

Tabla 1: Principales técnicas que contribuyen al diagnóstico del cáncer

Azul de toluidina (AT).

El uso del azul de toluidina (cloruro de tlonio) como una ayuda diagnóstica para la detención del cancer oral ha sido evaluado en un gran número de estudios.¹⁰² También se ha sugerido que el AT podría proporcionar información sobre los márgenes de la lesión, acelerar la decisión de biopsiar, y guiar la selección del sitio de la biopsia y el tratamiento de la lesiones orales premalignas y malignas.¹⁰³ Con base en los datos disponibles hasta el 1989, un meta-análisis que evaluó la efectividad del AT para identificar carcinomas orales de células escamosas, reveló una sensibilidad entre el 93% y el 97% y una especificidad entre el 73% y el 92%.¹⁰⁴ Sin embargo, una gran proporción de

Introducción

esos estudios presentaron serias limitaciones metodológicas.¹⁰⁵ Recientemente se ha sugerido que, en general, la sensibilidad de la tinción de AT para la detención del cáncer oral varía entre el 78% y 100% y la especificidad entre el 31% y 100%.¹⁰⁵ El estudio de la información disponible en la actualidad sugiere que el AT es eficaz en la detención de carcinomas, pero su sensibilidad en la detención de displasias es significativamente más baja.^{105,106}

Sistemas de detención basados en la luz

Estos procedimientos se basan en la asunción de que los cambios estructurales y metabólicos que se producen en la mucosa durante el proceso de la carcinogénesis dan lugar a diferentes perfiles de absorción y refracción cuando son expuestos a diferentes tipos de luz o energía¹⁰³ (Tabla 2).

- Baja especificidad
- No se ha encontrado el coste beneficio comparado con la exploración oral convencional (examen visual y palpación)
- No han sido claramente establecidos los colectivos de riesgo en los cuales se deberían utilizar
- Los resultados de su uso por dentistas generales no han sido publicados
- Su efectividad no ha sido valorada para el diagnóstico temprano del cancer oral en términos de reducción de mortalidad
- Hay poca evidencia científica publicada; deben diseñarse estudios multicéntricos controlados realizados principalmente por dentistas generales con el fin de justificar su aplicación

Tabla 2: Principales debilidades de los sistemas de detención basados en la luz

Quimioluminiscencia

El sistema Vizilite® (Zila Pharmaceuticals, Phoenix, Arizona, EE.UU.), es el más conocido y ha demostrado su alta sensibilidad (100%) en estudios transversales, ya que todos los pacientes presentaron lesiones de la mucosa previamente detectadas en la inspección a simple vista. Sin embargo, su especificidad (0%-14,2%) y el valor predictivo positivo fueron bajos.

Este procedimiento parece potenciar ciertos aspectos visuales de la lesión, tales como el brillo y la nitidez de los márgenes.¹⁰³ Vizilite® no ayuda en la identificación de lesiones orales malignas y premalignas.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Su combinación con el AT (Vizilite Plus®) se ha propuesto en consecuencia para reducir el número de falsos positivos. Aunque ha aumentado la especificidad y el valor predictivo positivo del test, hay muy poca evidencia en la literatura científica acerca esta combinación hasta la fecha.¹⁰²

Recientemente se ha comercializado otro dispositivo, un transiluminador consistente en un diodo emisor de luz (LED) alimentado mediante pilas, que produce una luz difusa (Microlux/DL® AdDent Inc, Danbury, Connecticut, EE.UU.) y puede ser esterilizado en autoclave. En un estudio prospectivo, la sensibilidad y la especificidad de Microlux DL® para la detección de lesiones orales cancerosas y precancerosas fue del 77% y el 70% respectivamente.¹¹⁰

Estudio de la fluorescencia tisular

El sistema VELscope® (Visually enhanced Lesion Scope; LED Dental Inc., White Rock, British Columbia, Canadá) detecta la pérdida de fluorescencia en lesiones orales de alto riesgo visibles y no visibles mediante la aplicación de fluorescencia directa. VELscope® arrojó valores de sensibilidad del 97% al 100% y especificidad del 94% al 100%. Este procedimiento demostró su utilidad en la obtención de márgenes quirúrgicos más seguros en la excisión tumoral.¹¹¹ Sin embargo, no hay estudios que hayan demostrado la utilidad del VELscope® como una ayuda en el diagnóstico de lesiones malignas o premalignas en

Introducción

pacientes de bajo riesgo o para su uso por dentistas de Atención Primaria.^{101,103,105,112}

Espectroscopia fluorescente de tejido

El sistema de espectroscopia de autofluorescencia se compone de una pequeña fibra óptica que produce varias longitudes de onda de excitación y un espectrógrafo que recibe los datos y los registra en un ordenador.¹¹² Esta técnica elimina la interpretación subjetiva de los cambios en la fluorescencia de los tejidos. Sin embargo, su principal indicación está limitada al estudio de pequeñas lesiones previamente diagnosticadas mediante el examen visual. Este sistema ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad para diferenciar la mucosa sana de las lesiones orales malignas.¹¹³

Citología exfoliativa

La citología exfoliativa oral es el estudio y la interpretación de las características de las células que se descaman, tanto natural como artificialmente, de la mucosa oral.¹¹⁴ La citología oral es útil para hacer un seguimiento en varios sitios de una lesión grande y puede guiar la elección de localizaciones para realizar biopsias incisionales.^{114,115}

El cepillo para biopsia OralCDx® (OralCDx® Laboratories Inc., Suffern, New York, EE.UU.) es un sistema de biopsia oral transepitelial que usa un cepillo asistido por ordenador.¹¹⁶ Esta técnica fue diseñada para cribar anomalías epiteliales orales de aspecto inocuo en busca de displasia o cáncer.¹¹⁷ La sensibilidad de este sistema para la detección de células anormales fue del 52% al 100% y la especificidad del 29% al 100%.¹¹² En general, la técnica OralCDx® sobreestima lesiones displásicas y produce un alto número de falsos positivos.¹¹⁷ El uso del cepillo de biopsia oral como un método estandarizado y mínimamente invasivo de detección lesiones orales debería ser, pues, reconsiderado.

Introducción

Los especímenes citológicos pueden ser estudiados usando citomorfología cuantitativa, análisis del contenido nuclear de ADN, identificación inmunohistoquímica de marcadores tumorales y análisis molecular.¹¹⁸⁻¹²⁰ Se ha demostrado recientemente que el ARN puede ser extraído de células exfoliadas, habiéndose propuesto subsecuentemente su uso para determinar la susceptibilidad al cáncer entre poblaciones sanas y detectar marcadores tempranos de carcinogénesis.¹²¹ Otros marcadores moleculares en uso en la actualidad analizan alteraciones epigenéticas (hipermetilación del promotor), inestabilidad genómica y pérdida de heterocigosidad (LOH), inestabilidad microsatélite (MSI), y polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP). El análisis molecular se convertirá probablemente en una técnica fundamental para el diagnóstico de cáncer oral.¹¹⁴

Biopsia e histopatología

Las lesiones malignas sospechosas deben ser biopsiadas para establecer un diagnóstico definitivo.¹²² El diagnóstico preciso de las lesiones orales premalignas y malignas depende de la calidad de la biopsia, de una información clínica adecuada y de la correcta interpretación de los resultados de la biopsia. Las muestras de la biopsia oral pueden verse afectadas por una serie de artefactos resultantes de la trituración, fulguración, inyección, o la fijación incorrecta y la congelación.¹²³ Existe controversia respecto a la selección tanto de la técnica (por incisión *versus* escisión) como de los instrumentos quirúrgicos utilizados para evitar los artefactos; la biopsia con *punch* ha puesto de manifiesto algunos beneficios,¹²⁴ pero sus ventajas no se pudieron confirmar en condiciones experimentales controladas.

El uso del láser CO₂ para obtener muestras de biopsia se ve comprometido por los artefactos térmicos citológicos.¹²⁵ Estos artefactos pueden ser particularmente críticos al evaluar los cambios displásicos, ya que el daño térmico inducido a lo largo de los márgenes de corte por el laser podría confundirse con atipia citológica.¹²⁶ Fenómenos similares se han encontrado con el electrocauterio.

Introducción

Estudios experimentales han detectado un aumento en la frecuencia de metástasis de cuello procedentes de carcinomas orales de células escamosas en estadios I y II después de una biopsia incisional, así como la presencia de células tumorales de COCE en la sangre periférica 15 minutos después de biopsias incisionales usando bisturí convencional.^{127,128} En consecuencia, se ha sugerido que el uso del laser para obtener material de biopsia podría minimizar la diseminación celular.¹²⁹

Además, los clínicos deben ser conscientes de la posibilidad de un infradiagnóstico después de la biopsia incisional,¹³⁰ en particular en los casos de formas "híbridas" del COCE y las lesiones no homogéneas.¹³¹ El AT puede ayudar a seleccionar el sitio de la biopsia en las lesiones grandes¹⁰⁶ y la toma de múltiples biopsias reducir el porcentaje de infradiagnósticos.¹³⁰ La biopsia excisional es teóricamente superior porque es posible realizar el examen histopatológico de toda la región clínicamente anormal. Sin embargo, la biopsia por escisión conlleva el riesgo de un tratamiento incompleto de las lesiones malignas y sobretreatmento de los benignos.¹²² Una serie de características histológicas del tumor primario, tales como el grado de malignidad y la profundidad de la invasión, han demostrado tener valor pronóstico en términos de recurrencia del tumor, la afectación ganglionar, y la supervivencia específica.^{122,123} Por tanto es importante que una biopsia incisional sea suficiente en tamaño y profundidad, incluyendo parte del frente de avance del tumor. Lo ideal sería que el margen de profundidad fuera incluido, pero si esto no es posible (por ejemplo, en tumores de gran tamaño), el margen periférico suele ser suficientemente representativo para permitir una evaluación provisional.^{122,124}

Marcadores séricos

Las alteraciones inmunológicas y bioquímicas en el suero pueden ayudar en el diagnóstico temprano del cancer oral.¹³² Se han detectado complejos inmunes circulantes en un 75% de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello. En pacientes con COCE se han encontrado niveles de selenio

Introducción

y hierro significativamente inferiores a los de controles sanos, mientras que el cobre sérico mostraba valores más elevados en pacientes con COCE o lesiones precancerosas.¹³² Los marcadores séricos tumorales del COCE han mostrado tan solo una moderada sensibilidad diagnóstica. Las concentraciones séricas del antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno asociado al carcinoma de células escamosas (SCCAA), el inhibidor de apoptosis (IAP), y fragmentos de citoqueratina (CYFRA) han mostrado una sensibilidad del 81% para la detención del COCE.¹³³ La Anexina A1 (ANXA1) se ha identificado recientemente en la sangre periférica mediante la PCR a tiempo real y se ha propuesto como un potencial marcador diagnóstico COCE.¹³⁴

Marcadores salivales

El análisis de saliva podría ser una herramienta no invasiva y sencilla para el paciente en el diagnóstico del COCE.¹³⁵ La capacidad diagnóstica está basada en el contacto íntimo y permanente entre la saliva y la mucosa (donde este tipo de cáncer se desarrolla). Los pacientes con COCE tienen una alteración global de la composición de la saliva. Los niveles de azúcar totales en saliva, ácido siálico unido a proteínas, ácido siálico libre, sodio, calcio, inmunoglobulina G, albúmina y lactato deshidrogenasa están significativamente más elevados en comparación con los de los controles con la mucosa sana.^{136,137} También se han detectado aumentos significativos en las concentraciones salivales de citoquinas específicas relacionadas con el cáncer, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), y metaloproteinasas (MMP-2 y MMP-9).¹³⁵ Además, en los pacientes de cáncer oral se han encontrado alteraciones significativas de los marcadores tumorales epiteliales CYFRA 21-1, antígeno tisular polipeptídico específico (TPS), diversos parámetros salivales relacionados con el estrés oxidativo, y las transcripciones de ARN interleuquina (IL) 8, IL-1B, fosfatasa de especificidad dual (DUSP1) (regulador de la proliferación celular), HA3 (oncogén), OAZ1 (regulador de la síntesis de poliaminas), S100P (proteína de unión a calcio), y espermidina N1-acetiltransferasa (SAT, que participan en el metabolismo de poliaminas). El análisis del promotor de hipermetilación del ADN salival también ha mostrado

Introducción

ser una herramienta eficaz para el diagnóstico precoz del cáncer oral.¹³⁸ Por último, el micro-ARN salival (miRNA) puede ser también utilizado para la detección del cáncer oral; dos miRNAs (miR-125a y miR-200a) pueden discriminar pacientes de cáncer oral de sujetos control.¹³⁹

Técnicas de imagen

La ortopantomografía dental (OPT), la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM) se usan con frecuencia para complementar la evaluación clínica y el estadiaje del tumor primario y los ganglios linfáticos regionales. La TC es la técnica de elección para evaluar la invasión tumoral del hueso. La introducción de la tomografía computerizada de haz cónico (CBCT) ofrece alternativas para el estudio preoperatorio de los pacientes con cáncer oral para determinar el grado de invasión y la extensión de la lesión a maxilar y mandíbula,¹⁴⁰ con la ventaja añadida de un menor costo y una menor dosis de radiación que la TC. La CBCT puede ser útil en el estadiaje preoperatorio del cáncer oral y en la planificación de la resección quirúrgica.¹⁴⁰ La RM es más informativa la hora de evaluar el grado de invasión de tejidos blandos, la infiltración de haces neurovasculares, y la afectación de los ganglios linfáticos cervicales.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) se basa en la interferometría de baja coherencia con luz de banda ancha para proporcionar imágenes de alta resolución, en sección transversal, de los tejidos bajo la superficie. Esto permite la obtención *in vivo*, y de forma no invasiva, de una imagen de las características macroscópicas de las estructuras epiteliales y subepiteliales. Estudios preliminares han demostrado la capacidad de la OCT para detectar y diagnosticar lesiones orales premalignas.¹⁴¹

2.4.4.Tratamiento

Supervivencia y calidad de vida

La supervivencia relativa a los 5 años, estandarizada por edad, se sitúa alrededor del 45%. Según los datos publicados del estudio EUROCORE-3, la supervivencia a los 5 años en hombres para casos diagnosticados en el período 1992-1994 fue del 44,9% en hombres y del 50,9% en mujeres.¹⁴² Según estos mismos autores, la supervivencia no había cambiado de forma significativa desde el año 1988. El estudio EUROCORE-4, que incluye datos de supervivencia para casos diagnosticados entre 1995-1999 ha publicado datos españoles para el cáncer bucal y de faringe en hombres y mujeres, y sitúa la supervivencia a los 5 años en un 50,6%.¹⁴³ En la mayoría de los registros europeos analizados se observa una tendencia al aumento de la supervivencia a los 5 años.

Aunque su incidencia ronda el 3% de todas las neoplasias, la supervivencia al cáncer oral se encuentra entre las más bajas de todos los cánceres,³ con mortalidades asociadas de entre un 50 y un 80% a los 5 post-tratamiento en los casos de enfermedad localizada, sobreviviendo hasta un 42 o un 17% en los casos de afectación regional o presencia de metástasis.¹⁴⁴ Un 19% de todos los pacientes diagnosticados de cáncer oral fallecerán durante el primer año,⁴ y ello a pesar de someterse a tratamientos extensos y agresivos con secuelas y morbilidad importantes.¹⁴⁵ Al igual que ocurre con la incidencia, la mortalidad muestra importantes variaciones geográficas, como se puede apreciar en la figura 2.¹⁴⁶

Introducción

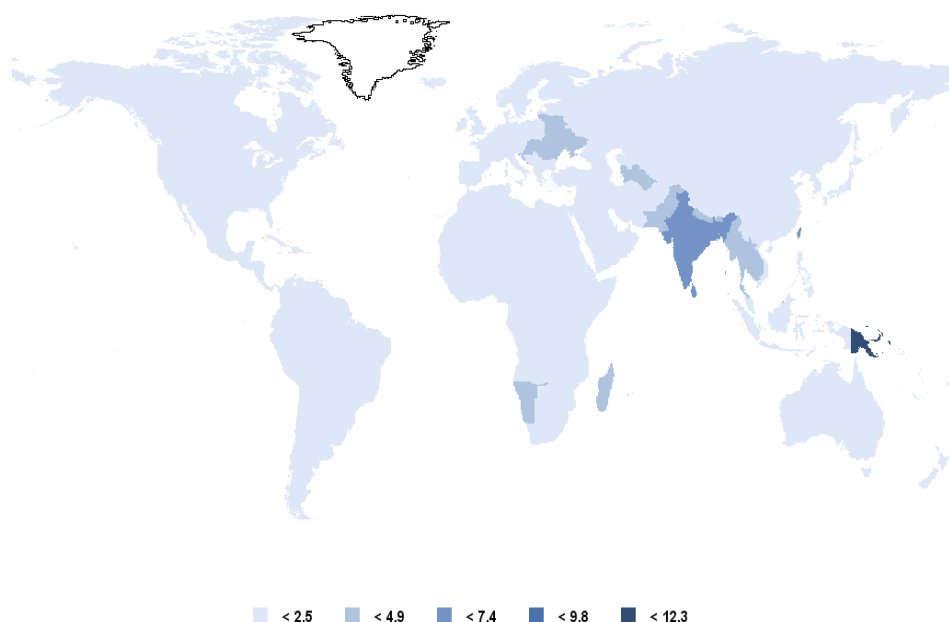


Figura 2: Mortalidad por cáncer oral. (Tasas estandarizadas a la población mundial 100.000 habitantes/año)¹⁴⁷

Si la tasa de mortalidad por cáncer oral (incluyendo labio) estandarizada para la población mundial es de 1,9, destacan especialmente las altas tasas de mortalidad de Papúa-Nueva Guinea (12,3) Sri Lanka y Bangladesh (7,1 y 7 respectivamente).¹⁴⁷

La tasa de mortalidad estandarizada por 100.000 habitantes en 2008 para el conjunto de Europa fue de 1,8; hallándose por encima de este valor Hungría (4,7), Eslovaquia (3,5), Bielorrusia (3,0), siendo en España de 1,5; idéntico al alcanzado por el conjunto de la Unión Europea.¹⁴⁷

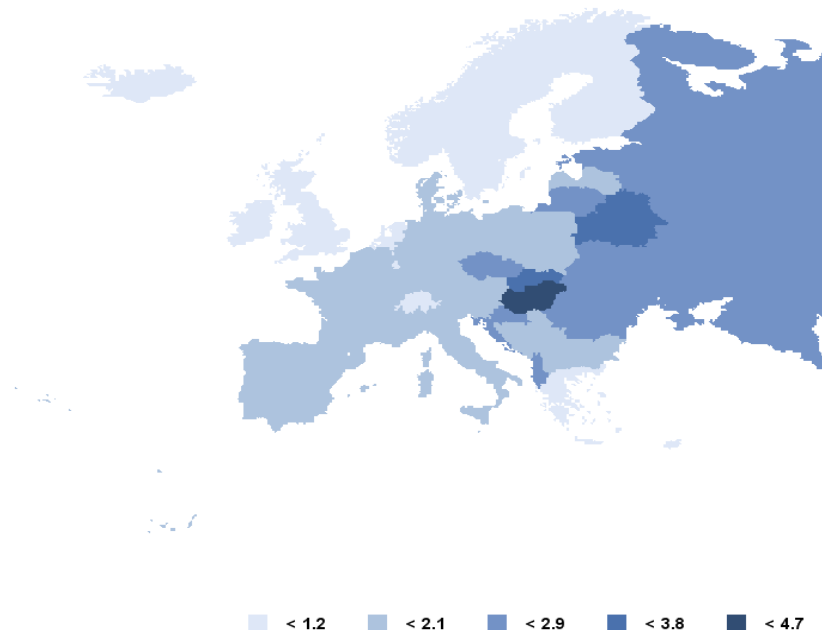


Figura 3: Mortalidad por cáncer oral en Europa (Tasas estandarizadas a la población mundial 100.000 habitantes/año)

En España ¹⁴⁸ las tasas de mortalidad tampoco son homogéneas en todo el territorio, destacando Melilla (10,27), Las Palmas (9,35) y Ceuta (8,35). La provincia de Sta. Cruz de Tenerife muestra una tasa de 8,08; en el mismo rango que Asturias, Cantabria, Zamora o La Rioja. Galicia (a excepción de Ourense (4,35)) se enmarca en el intervalo comprendido entre 5,32 y 6,77 manteniéndose la Comunidad por encima de los valores obtenidos por el conjunto de España (4,64).

Estas amplias diferencias en mortalidad podrían ser atribuidas a elementos genéticos, poblacionales o de factores de riesgo que, en cierto modo, serían reflejo de la incidencia de la enfermedad. Sin embargo jugarían también un papel otros elementos, como la propia biología del tumor o el acceso a la atención sanitaria y su calidad.

Los carcinomas de células escamosas orales tienden a recidivar tempranamente,¹⁴⁹ presentándose más del 90% de las mismas en los dos años

Introducción

siguientes del inicio del tratamiento.¹⁵⁰ Entre un 7,9% y un 18,71% de éstas ocurren en el lugar del tumor primario, y entre un 13,86% y un 40% a nivel cervical.^{30,31} La mortalidad a los cinco años en los casos de recidiva supera el 90%.¹⁵¹

La mortalidad por cáncer oral también parece estar relacionada con la situación socioeconómica de la población afectada, de modo que áreas más deprimidas suelen presentar cánceres orales diagnosticados en estadios más avanzados y mayor mortalidad.¹⁵² Esta relación, aplicada a los datos aportados por la OMS sobre la población mundial, se puede apreciar en la figura 4 donde se identifica que las zonas menos desarrolladas muestran una menor mortalidad en relación con la incidencia de la patología.

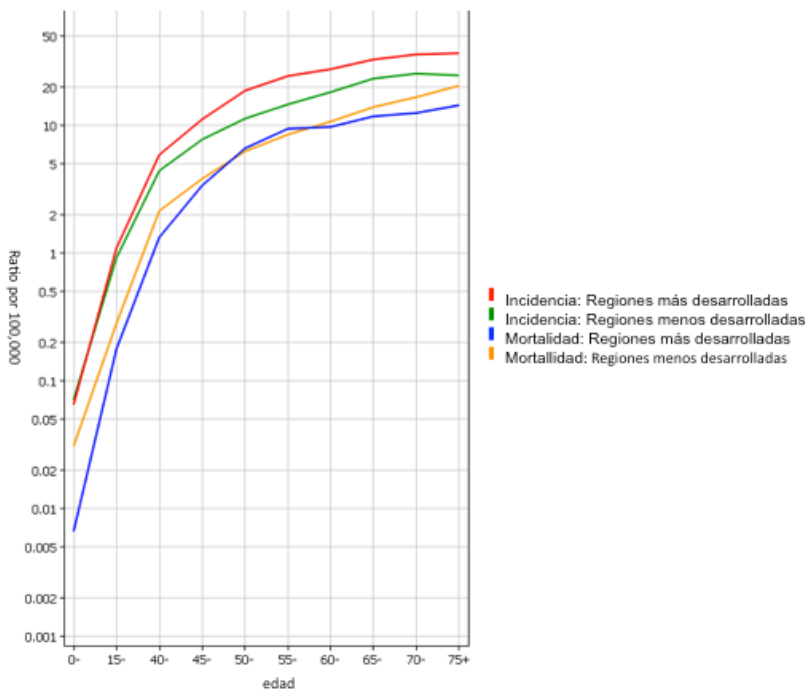


Figura 4: Relación entre desarrollo económico e incidencia y mortalidad por cáncer oral (tasas por 100.000 habitantes y año)¹⁴⁷

Con frecuencia, una lesión precancerosa o potencialmente precancerosa precede al cáncer durante un largo período¹⁵³ lo que permitiría una intervención previa al desarrollo de la neoplasia o en estadios más

Introducción

precoces y tendría un presumible impacto en la mortalidad. Sin embargo ocurre que los pacientes de alto riesgo suelen ser los menos informados sobre la enfermedad y los que cuentan con menores oportunidades de acceso a los cuidados sanitarios.¹⁵⁴ Se ha relacionado el acceso regular a la asistencia sanitaria con la raza, status económico y nivel educativo.¹⁵⁵

Estas altas tasas de mortalidad han despertado el interés por identificar posibles variables pronósticas de su evolución. En este sentido, se han propuesto la edad, el sexo, el estado nutricional, el estado inmunológico, la localización y tamaño del tumor, el estadio de la enfermedad, el estado de los ganglios linfáticos, algunos parámetros histopatológicos,^{18,25} la expresión de oncogenes, marcadores de proliferación, el patrón de ploidía del tumor y su respuesta al tratamiento^{16,27} sin que se haya alcanzado un acuerdo unánime sobre su importancia y utilidad.⁹³

La clasificación TNM de los tumores de la cavidad oral parece ser un buen método para estimar el pronóstico y planificar el tratamiento.¹⁵⁶ El tamaño tumoral se ha revelado como un parámetro pronóstico fiable en cáncer oral.^{91,157} Sin embargo el diámetro del tumor no siempre se correlaciona con el pronóstico,¹⁵⁷ aunque se considera como el factor pronóstico individual más relevante entre los parámetros clínicos mediante análisis de factor único.¹⁵⁸ Cuanto mayor es el tumor, más frecuente parece ser la invasión ósea,¹⁵⁹ lo que no siempre ha podido ser confirmado.^{159,160} En algunos trabajos el tamaño tumoral parece tener un valor predictivo limitado, de modo que se ha podido establecer una correlación entre tamaño y pronóstico para tumores inferiores a 2 cm.¹⁵⁷ o entre tumores T1 y T2, pero no entre T2 y T3.¹⁶¹

El tamaño tumoral y el estado de los ganglios linfáticos de acuerdo con los criterios de la clasificación TNM han demostrado ser de utilidad en el pronóstico del cáncer oral, y por lo tanto en la elección del tratamiento, pero estos parámetros no tienen en cuenta las propiedades biológicas del tumor, lo que explicaría la importante proporción de tumores en estadios I y II con un curso letal rápido.¹⁵⁸

Introducción

Las metástasis ganglionares son una compleja secuencia de eventos en los que las células malignas invaden inicialmente tejidos adyacentes y penetran en los vasos linfáticos, para ser transportadas luego a los ganglios regionales donde deben depositarse y proliferar para dar lugar a las lesiones metastáticas. Cada paso de este proceso selecciona las células tumorales, de modo que únicamente las que puedan completar con éxito el proceso completo darán lugar a metástasis.¹⁶² La presencia de metástasis ganglionares con frecuencia se considera como el factor pronóstico independiente más importante de los cánceres de cabeza y cuello^{47,163} y que más críticamente influenciarán el pronóstico del cáncer oral,¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ sin embargo la presencia de metástasis ocultas (el cuello "falso-negativo") llega a presentarse en el 20-45% de los casos.^{167,168}

En un estudio enfocado a identificar los factores determinantes de la supervivencia, Hibbert *et al.*¹⁶⁹ reconocen el estado de los ganglios como un factor decisivo, mientras que el tamaño tumoral influenciará la aparición de metástasis ganglionares. Resultados semejantes en lo referente a metástasis ganglionares fueron descritos por Kalnins *et al.*¹⁷⁰

Una vez establecidos definitivamente los valores de los componentes T, N y M para cada tumor individual, los valores obtenidos se corresponden con un estadio clínico, cuyo pronóstico empeora a medida que se avanza en el estadiaje.¹⁷¹ En función de esta clasificación es posible establecer grupos homogéneos de pacientes con pronóstico similar y, en consecuencia, aplicar protocolos terapéuticos semejantes.

Es preciso puntualizar que el pronóstico establecido en función del estadio tumoral falla con frecuencia, pues no se trata más que de la determinación del tamaño del tumor en un momento dado, y nos dice poco de su capacidad de crecimiento o de metastatizar en los estadios precoces de la enfermedad.¹⁷² Aún con todo su influencia en la supervivencia es notable, hasta el punto de que una vez excluidas las variables "presencia de metástasis" y "tamaño tumoral" resultó ser el parámetro con mayor influencia sobre la supervivencia.^{91,171}

Introducción

Una posible explicación a las discrepancias observadas cuando se emplea el estadio como única variable pronóstica es que el sistema se refiere únicamente a la "cantidad de tumor" que presenta el paciente sin hacer referencia a la agresividad del mismo o a su capacidad de invasión. Por ello la tendencia actual es desarrollar una especie de sistema integrado de estadiaje que incluiría el estadiaje anatómico (basado en estudios clínicos y técnicas de imagen), un estadiaje histológico (con microscopio convencional o electrónico) y un estadiaje biológico, apoyado en la biología molecular.¹⁷³

La aplicabilidad de los resultados producto de la investigación de factores pronósticos del cáncer oral sería muy limitada en el caso de tumores en estadios III ó IV en los que el pronóstico parece suficientemente definido con el estadio tumoral. En los estadios I y II, por el contrario, la capacidad discriminativa del estadio tumoral es insuficiente y podrían aplicarse otros factores para seleccionar grupos de diferente pronóstico.¹⁷³

La localización del tumor también parece estar íntimamente ligada al pronóstico, de modo que las tasas de supervivencia disminuyen progresivamente según la localización del tumor sea en el suelo de la boca, la encía o el paladar.¹⁷⁴ El potencial metastático también parece estar relacionado con la localización, de modo que los tumores del suelo de la boca parecen tener un potencial metastático superior al de los del reborde alveolar o encía.¹⁷⁵

Los repetidos intentos de sistematizar las alteraciones histopatológicas que aparecen en los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello no han tenido éxito, bien por la falta de reproducibilidad o por la dificultad en valorar los diferentes parámetros propuestos, así: grado de diferenciación, polimorfismo nuclear, número de mitosis, respuesta inmune, etc. no han podido ser utilizados uniformemente como factores pronósticos en algunos estudios,¹⁷² mientras que en otros se les concede relevancia pronóstica.^{91,176,177}

El valor pronóstico de la información obtenible mediante análisis del ADN depende en gran medida del poder predictivo de los parámetros clínicos e

Introducción

histopatológicos en distintos tipos tumorales. Así por ejemplo en casos de cáncer de pulmón con una supervivencia a los 5 años menor del 5%, poca información pronóstica aportaría el análisis de ADN, al igual que sucedería en aquellos casos en los que la malignidad se encontrase muy avanzada en el momento del diagnóstico o en los casos en que se diagnosticase la patología tumoral en estadios muy iniciales donde el porcentaje de curaciones es muy alto. Hay que tener en cuenta que el contenido de ADN tumoral puede ser, en el mejor de los casos, un marcador de malignidad potencial, ya que la malignidad clínica dependerá de un número de factores entre los que se encuentra, por ejemplo, el estado inmunológico del paciente.¹⁷⁸

Cabe pensar que los importantes progresos realizados en todas las ramas de las ciencias durante las últimas décadas hayan tenido un impacto relevante en la mortalidad por cáncer oral; sin embargo esto no ha sido así,¹⁷⁹ siendo muchos los estudios que describen un estancamiento en las tasas de mortalidad¹⁸⁰ o incluso una tendencia al alza para el conjunto de la población mundial.^{181,182} Esta situación también ocurre en nuestro medio, como se puede apreciar en la figura 5¹⁸³ correspondiente a mortalidad por cáncer oral (y labio) en varones (tasas estandarizadas) en un lapso de 50 años en España.

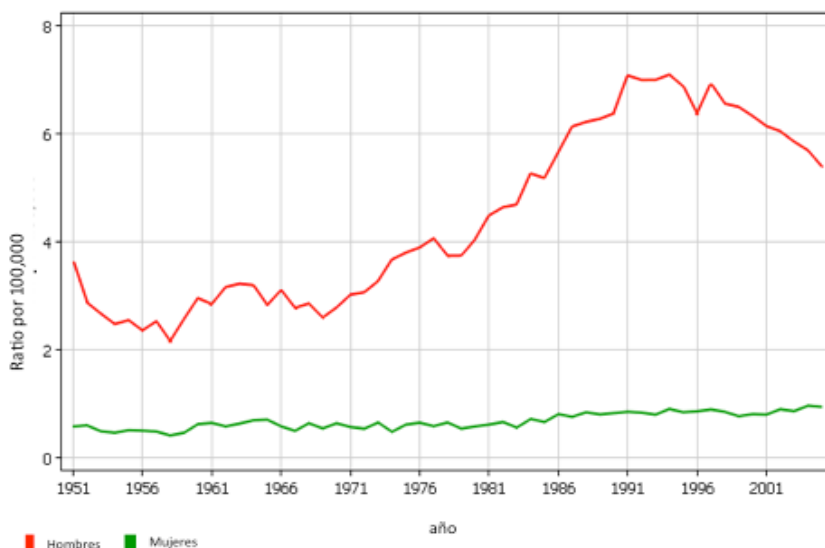


Figura 5: Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer oral y labio en España en 50 años.¹⁸³

Introducción

El tratamiento del cáncer oral con frecuencia ocasiona disfunciones y alteraciones en la función masticatoria, al tragar o al hablar, condicionando las capacidades del paciente para interactuar socialmente, lo que lo convierte en uno de los cánceres más debilitantes y desfiguradores de la economía.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Ello aboca con frecuencia al aislamiento y a pérdida de funciones cognitivas, sociales y emocionales, además de las físicas.¹⁸⁷ A diferencia de otras neoplasias de la economía, el tratamiento del cáncer oral tiene un impacto inmediato e importante en la calidad de vida de estos pacientes que requiere de un plazo de entre uno y cinco años para alcanzar las puntuaciones en la escala de calidad de vida presentes en el momento del diagnóstico, si es que llegan a recuperarse totalmente.¹⁸⁸⁻¹⁹¹

Las importantes secuelas producidas por los agresivos tratamientos empleados requieren de la aplicación de planes de tratamiento integrales que valoren, no sólo la supervivencia de los pacientes, sino también la reconstrucción de la estética y la función del paciente así como un adecuado apoyo psicológico.¹⁹²

Tanto la enfermedad como el tratamiento y la posterior rehabilitación tienen un costo importante para el conjunto de la sociedad¹⁹³ y comparables o superiores a los ocasionados por otros tumores sólidos, cifrados entre 37.434 y 53.741 dólares de EE.UU. por paciente, según el estadio en el momento del diagnóstico,¹⁹⁴ aumentando entre 2.105 y 2.837 dólares por cada incremento de 1 punto en la escala de valoración de comorbilidad empleada en el estudio.¹⁹⁵ Los datos correspondientes a los gastos hospitalarios ocasionados por esta patología en Francia en 2007 ascendieron a 327 millones de euros, lo que proporciona una idea aproximada del importante impacto de esta patología en los sistemas sanitarios.¹⁹⁶ Sin embargo, los costos sociales de esta enfermedad –ya de por sí importantes– no se circunscriben a los meramente sanitarios: han de incluirse los relativos a la seguridad social, horas de trabajo perdidas y, en última instancia, los años potenciales que el paciente dejado de vivir por causa de la enfermedad. En este sentido, el índice de años potenciales de vida perdidos (APVP) (calculado sobre una esperanza de vida de 65 años y por

Introducción

100.000) determinado en Estados Unidos durante el período 1995-1999 para el cáncer oral fue de 64,22 para hombres y 21,50 para mujeres¹⁹⁷ o los índices para Méjico en 1992 que, calculados con la misma metodología, arrojan un índice de AVPP para hombres de 380 y 127 para mujeres.¹⁹⁸ El cáncer oral tiene también un impacto radical en el entorno familiar más próximo al paciente, que ve restringido su espacio y tiempo vitales al cambiar su rol familiar al de cuidador, con la consecuente trascendencia social, económica¹⁹⁹ y psicológica.

A la vista de lo expuesto, cabe concluir que la importancia del cáncer oral como problema de salud no puede ser valorada únicamente en relación a los datos relativos a su incidencia sino que debe considerarse también su impacto individual, social y económico.

2.4.5. Estrategias de prevención del cáncer oral. Retraso diagnóstico

Prevención primaria

La prevención primaria consiste en el enfoque preventivo dirigido hacia el control de los factores de riesgo existentes en la comunidad con la intención de minimizar la incidencia de la enfermedad. Si es efectiva a un coste razonable, éste es claramente el mejor enfoque en términos tanto individuales como colectivos.⁶

Existe también una forma específica de prevención primaria, denominada “prevención primordial”, que es de relevancia en el caso del cáncer oral: en este nivel de prevención las actuaciones no se realizan sobre individuos propiamente dichos, sino sobre países o áreas geográficas. Se trata de prevenir las condiciones que predisponen a la enfermedad, es decir, evitar la introducción de factores de riesgo en dichos lugares. Un ejemplo de prevención primordial es la regulación española para evitar la introducción de tabaco de mascar.²⁰⁰

Introducción

Es un hecho ya establecido que consumo de alcohol y tabaco son los principales factores de riesgo del cáncer oral.¹ Desde entonces múltiples estudios sobre el tema han sido publicados, con resultados difíciles de interpretar pues parece ser norma general que los pacientes estén expuestos a ambos factores de riesgo simultáneamente, lo que no ha impedido la cuantificación de sus efectos individuales y sinérgicos.

Como resultado de estas investigaciones se ha podido establecer que no todas las neoplasias orales pueden ser relacionadas con el consumo de alcohol y/o tabaco,²⁰¹ destacando entre otros factores de riesgo la dieta, el nivel de higiene oral, el estado de salud bucodental, uso de colutorios de contenido alcohólico, y agresiones traumáticas o térmicas de repetición.

La epidemiología resalta la relación directa entre cáncer oral y cantidad y duración del consumo del tabaco, y los estudios sobre los productos de combustión del tabaco evidencian la presencia de un gran número de potenciales agentes cancerígenos tanto en el humo del tabaco como en su fase particulada.²⁰² Una vez asumido este hallazgo, se ha investigado sobre hipotéticas diferencias entre tipos de tabaco fumado y variaciones en las formas de consumo en términos de riesgo de padecer cáncer oral, sin que los resultados hayan sido concluyentes.^{203,204}

La identificación del consumo de alcohol como factor de riesgo sigue un patrón parejo al del tabaco, habiéndose confirmado un aumento de riesgo a medida que aumenta la cantidad de alcohol consumida, aunque no se ha podido concluir una asociación entre el contenido del alcohol en grados de la bebida consumida y el riesgo de cáncer oral,²⁰⁵ lo que podría indicar que el efecto carcinogénico de este tipo de bebidas podría no ser debido al alcohol en sí, sino a la presencia de otras sustancias.²⁰³ Existe un cierto acuerdo en la bibliografía sobre el papel menor del alcohol en la génesis del cáncer oral, con un riesgo atribuible entre el 7% y el 23%.²⁰⁶

Introducción

El consumo asociado de alcohol y tabaco se encuentra presente en más del 75% de los casos de cáncer oral, siendo el riesgo relativo de cáncer oral entre grandes fumadores y bebedores superior en más de 20 veces al de sujetos no bebedores ni fumadores,³⁰ actuando el alcohol como co-carcinógeno aumentando de 2 a 4 veces el efecto carcinogénico del tabaco.

Las distintas investigaciones publicadas al respecto describen que el consumo combinado de alcohol y tabaco tiene efectos multiplicativos sobre el riesgo de padecer neoplasias orales,²⁰⁷ que parecen ser dosis-dependientes,^{207,208} de modo que a menos que las medidas de control del consumo de tabaco ofrezcan los resultados apetecidos, en los próximos años asistiremos a un aumento de casos de cáncer oral parejo al alza del número de fumadores registrado en las décadas precedentes.²⁰⁹ Así, existen estudios poblacionales que indican que la interrupción de hábito de fumar entre 1 y 9 años traería consigo una disminución del riesgo del 30% y de un 50% si ésta supera los 10 años.²⁰⁴

Se ha investigado también un posible papel de factores nutricionales en el cáncer oral, sin que se haya podido relacionar el consumo de grasas, proteínas o hidratos de carbono como tales con el cáncer oral.²⁰⁶ Se ha identificado un papel protector de la fibra alimentaria,²⁰⁶ de la vitamina A y sus precursores, de las vitaminas E, C y ácido fólico.^{204,210} Entre los elementos constitutivos de la dieta que han sido relacionados con cáncer oral figuran el calcio, cinc, hierro y níquel.^{206,211} Aparte se define como quimioprevención la administración de sustancias naturales o sintéticas que, utilizadas regularmente, hacen retroceder o incluso desaparecer lesiones denominadas precancerosas.²¹² Estos productos pueden presentarse en forma de nutrientes o de moléculas sintéticas y su función se produce mediante la modificación del estado oxidativo de las células:²¹³ se trata de los antioxidantes. La importancia cualitativa y cuantitativa de la dieta como factor responsable de la aparición de neoplasias es muy grande,²¹⁴ hasta el punto de que se han descrito casos en los que administrados en dosis farmacológicas lograron la regresión o detención

Introducción

del progreso de lesiones precancerosas ²¹⁵ y disminución del número de recidivas tumorales.²¹⁶

Entre los factores de riesgo que están presentes en la mente del clínico, ocupan un lugar destacado los traumatismos crónicos de la mucosa oral. Esta asociación no ha podido ser determinada incuestionablemente por la epidemiología, existiendo hallazgos contrapuestos.^{45,91,217} Además cuando el hipotético efecto de los traumatismos crónicos se controla por consumo de tabaco y alcohol, su importancia disminuye,²⁰⁴ atribuyéndoseles un papel indirecto al inducir una mala nutrición como resultado de un intento por evitar las molestias producidas por la lesión durante la masticación.²⁰⁴

En fumadores "a la inversa" o "*candela pa' dentro*", que mantienen la parte encendida del cigarrillo dentro de la cavidad oral, ha sido posible demostrar una relación positiva entre aumento de la temperatura intraoral y presencia de cáncer oral.⁴

Entre los programas establecidos para el control de los factores de riesgo del cáncer oral ocupan un lugar destacados las iniciativas enfocadas al hábito tabáquico. Las estrategias más aceptadas para el control de tabaco se basan en intervenciones oportunistas en la consulta del médico de familia de Atención Primaria ²¹⁸ puesto que el 80% de los fumadores pasarán anualmente por la consulta de su médico de cabecera.²¹⁹ Los resultados obtenidos con este tipo de iniciativas –determinados en porcentaje de pacientes que siguen sin fumar al cabo de un año de la intervención- parecen ser proporcionales a la complejidad del abordaje empleado, de modo que en ausencia de intervención del médico de familia únicamente del 1 al 2% de los pacientes que intentan dejar de fumar continuarán sin hacerlo al cabo de un año, aumentando a un 5% en los casos en que el facultativo aporta consejo antitabáquico (tiempo estándar de 3 minutos), duplicándose a un 10% cuando esta intervención se combina con apoyo farmacológico. Si se proporciona apoyo intensivo en una clínica especializada y se combina con tratamiento farmacológico, las tasas de éxito pueden alcanzar un 25% ²²⁰ porcentaje nada despreciable cuando el poder

Introducción

adictivo de la nicotina se reconoce como igual –o en algunos aspectos superior– al de la cocaína o heroína.²¹⁸ En el ámbito odontológico, la literatura demuestra que la efectividad del consejo antitabaco proporcionado por odontólogos es similar a la obtenida por el médico de familia,²²¹ y dados los resultados alcanzados por el consejo antitabaco rutinario en la consulta odontológica –en torno al 16,9% según algunos autores–²²² las organizaciones profesionales recomiendan encarecidamente que los odontólogos proporcionen esta prestación como uno más de los servicios que ofrecen a sus pacientes.^{223,224} Sin embargo ésta no parece ser una práctica generalizada entre la profesión dental europea.²²⁵ Entre las barreras que dificultan una intervención efectiva frente al hábito tabáquico en el medio odontológico se han identificado la falta de formación de los profesionales en este campo o la cantidad de tiempo necesaria para ponerlas en práctica, junto con motivos económicos y el posible deterioro de la imagen del profesional frente a ciertos pacientes.^{226,227}

Varias revisiones sistemáticas han señalado la eficacia del consejo médico, en forma de intervención breve, en el tratamiento de consumidores excesivos de alcohol.^{228,229} Esta intervención puede aplicarse desde distintos niveles asistenciales, pero parece alcanzar sus mayores efectos en la población cuando se aplica desde Atención Primaria, ya sea por el entorno más accesible o por un mejor acceso a los pacientes con hábito de riesgo cuando el consumo de alcohol no es el motivo de consulta.²³⁰ En estas condiciones, la literatura muestra que este tipo de intervenciones obtienen resultados positivos con efectos que se mantienen hasta 48 meses^{231,232} con una relación costo-beneficio muy favorable. Si bien la mayoría de las actividades de prevención implican modificaciones de conducta²³³ en las que la intervención educativa y el consejo médico a los pacientes desempeñan un papel importante, en el caso del consumo de alcohol las estrategias han centrado su atención en la toma de conciencia y en el consejo para el cambio.²³⁴ Por su naturaleza abreviada, no presentan otros elementos necesarios para favorecer los cambios de hábitos pretendidos; sin embargo, la evidencia demuestra que, a pesar de todo, el consejo médico en Atención Primaria es eficaz por sí mismo para intervenir sobre el consumo excesivo de alcohol²³⁵ siendo pues altamente recomendable

Introducción

debido por un lado, a la ausencia de efectos adversos secundarios a la intervención, su normalidad y aceptabilidad y también por la ya referida positiva relación coste-beneficio.²³⁶

En el medio odontológico, datos recientes muestran que sólo un 54,7% de los dentistas españoles proporcionan consejo en la limitación del consumo de alcohol²³⁷ y ello a pesar del papel relevante atribuido al alcohol en el incremento de la incidencia de cáncer oral²³⁸ y como factor de riesgo de lesiones premalignas, independientemente del tipo o frecuencia de bebida consumida. Además, las recomendaciones sobre la limitación del consumo de alcohol tendrán un efecto positivo sobre fumadores y no fumadores.²³⁹ En contra de lo que podría suponerse, los pacientes aceptan de buen grado el cribado de consumo de alcohol y los consejos preventivos en este ámbito por parte del dentista²⁴⁰ a diferencia de lo que piensan los clínicos que con frecuencia entienden que discutir el consumo de alcohol del paciente no es relevante para su ejercicio y que inevitablemente conduciría a una alteración de la relación clínico-paciente.²⁴¹

A pesar de la existencia de un número importante de estudios que apoyan los efectos beneficiosos de una ingesta importante de frutas y verduras sobre el riesgo de desarrollar cáncer oral y en la reducción del riesgo de recidiva y mortalidad,^{242,243} la baja ingesta de frutas y verduras continúa siendo el factor de riesgo menos conocido frente al cáncer oral tanto en Europa como en los EE.UU.²⁴⁴⁻²⁵¹

A modo de ejemplo de la relevancia de la dieta en el cáncer oral, se comenta un trabajo ya clásico de Sankaranarayanan²¹⁵ realizado en la India, donde este tipo de lesiones es muy frecuente, tanto por el hábito de fumar como por la manera de hacerlo y por la masticación de otros productos, como el betel: los pacientes estudiados se dividieron en dos grupos: a uno se le administró acetato de retinol a dosis de 300.000 UI/semana/12 meses y al otro beta-caroteno a dosis de 360mg/semana/12 meses (asimismo existía un grupo tratado con placebo). Los pacientes fueron examinados cada dos meses y, al

Introducción

cabo de un año, los resultados obtenidos de regresión fueron de 10% en el grupo placebo, 33% con beta-caroteno y un nada despreciable 52% con vitamina A. Además es importante reseñar que en este estudio no se hallaron efectos adversos en los pacientes, secundarios a la utilización de vitamina A durante un año, a las dosis indicadas. Ello demuestra la eficacia de los productos empleados en la regresión de las lesiones leucoplásicas en un elevado porcentaje de pacientes, evitando su evolución a cuadros clínicos irreversibles.²¹⁴

Prevención secundaria

La prevención secundaria se ocupa del diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad. Las actuaciones en este nivel de prevención suelen realizarse en la fase asintomática o pre-asintomática de la enfermedad. El objetivo último de la prevención secundaria es reducir la prevalencia de la enfermedad tratando los casos detectados tempranamente, y evitando así su progreso a una forma clínica más avanzada. En un principio, si las estrategias de prevención secundaria son eficaces, se produciría un aumento paradójico de la prevalencia de la enfermedad al hacer visibles casos de la enfermedad que no serían detectados empleando las prácticas habituales.²⁰⁰

Son muchos los ejemplos de trabajos que hacen hincapié en el diagnóstico precoz del cáncer oral ya que, como se ha descrito previamente, el factor pronóstico más importante es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.²⁵² Desde los años 60 del siglo pasado se viene llamando la atención de los clínicos sobre esta patología que suele presentarse imitando alteraciones benignas menores de la cavidad oral, lo que puede llevar a indeseables retrasos en el diagnóstico o incluso a un diagnóstico erróneo.^{253,254}

Existe una cierta controversia en la literatura sobre la relación existente entre localización del cáncer oral y el retraso diagnóstico y el estadio en el momento del diagnóstico.^{149,255-258} Algunos autores atribuyen esta relación a la ubicación de la lesión en áreas de la cavidad donde el acceso para la inspección clínica es más difícil;²⁵² de este modo cánceres de labio, mucosa

Introducción

yugal o suelo de boca serían dignosticados más frecuentemente en estadios precoces,^{256,257} mientras que los ubicados en paladar o áreas retromolares lo serían en estadios avanzados. Sin embargo existen localizaciones donde este fenómeno no ocurre, como es el caso de la encía: no sólo es fácilmente accesible a la inspección sino que en ella se centra la atención durante las revisiones odontológicas rutinarias, pero con mucha frecuencia estos tumores son diagnosticados en estadios avanzados debido a que invaden estructuras vecinas (tumores T4) más frecuentemente que otros cánceres.²⁵⁹⁻²⁶² El grosor de la encía y la proximidad del hueso producen este efecto que es producto del sistema de clasificación tumoral empleado y habiéndose propuesto ya alternativas para controlar este efecto clasificatorio.²⁶³ En cualquier caso, la afectación ósea condiciona la presencia de metástasis cervicales y con ello el plan de tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.²⁶⁴⁻²⁶⁷ Hecha esta salvedad, el diagnóstico en estadios tempranos parece relacionarse pues con la accesibilidad a la exploración intraroral, la realización de revisiones rutinarias,²⁶⁷ la capacidad discriminativa del clínico²⁴⁶ y, finalmente, la realización de biopsias o la remisión al siguiente nivel asistencial para la confirmación del diagnóstico de sospecha y el inicio del tratamiento.²⁶⁸

El cribado del cáncer oral por parte del odontólogo es un importante paso para disminuir la mortalidad y morbilidad de la enfermedad,²⁶⁹ como lo demuestra el hecho de que los pacientes que acuden regularmente al dentista son diagnosticados en estadios más tempranos.^{270,267}

La mayoría de los dentistas declara realizar revisiones sistemáticas y rutinarias de la mucosa oral a sus pacientes.²⁷¹⁻²⁷³ Aunque la frecuencia ideal de estas revisiones es desconocida,²⁷⁴ parece existir un amplio acuerdo en la necesidad de proporcionar revisiones anuales para cribar el cáncer oral a los mayores de 40 años,^{244,246} aunque a la vista de los nuevos agentes etiológicos, de las modificaciones en los factores de riesgo y de los incrementos en la mortalidad por cáncer oral en pacientes jóvenes,²⁷⁵ el rango de edades para las revisiones sistemáticas debería ser ampliado.

Introducción

La literatura describe la existencia de una amplia discrepancia entre opiniones y conocimientos frente a las actitudes reales y la competencia profesional;^{245,246} además se ha identificado de forma consistente un déficit formativo en cáncer oral en el que destaca una infravaloración de la incidencia de esta patología y del potencial de malignización de algunas lesiones precancerosas.^{244,245} Los déficit formativos de los dentistas generales son particularmente relevantes en el sentido de que la inspección visual por parte de un clínico entrenado puede disminuir sensiblemente el número de casos diagnosticados en estadios avanzados.²⁷⁶⁻²⁷⁹ Una concordancia diagnóstica superior al 80% se estima aceptable para el cribado sistemático del cáncer oral.²⁸⁰ Sin embargo una concordancia adecuada con frecuencia oculta una baja sensibilidad, que es el parámetro que refleja la habilidad del examinador para efectuar una correcta detección positiva.²⁸¹⁻²⁸³ No es sorprendente que los cánceres orales de mayor tamaño sean diagnosticados con mayor facilidad que las lesiones más pequeñas,²⁵⁵ de apariencia benigna, donde un cambio de color focal sin alteraciones de la superficie, o incluso pequeñas lesiones ulceradas plantean dificultades diagnósticas y podrían explicar la baja sensibilidad descrita para el diagnóstico visual de cáncer oral.

El diagnóstico diferencial de las lesiones precancerosas parece también plantear ciertas dificultades al dentista general, habiéndose descrito entre los clínicos españoles dificultades a la hora de clasificar lesiones blancas o identificar eritroplasias.²³⁷

A la vista de estos datos, existe un importante margen de mejora en la prevención secundaria del cáncer oral actuando sobre las actitudes, los hábitos y los conocimientos de los clínicos.²⁸⁴

La actitud ante una lesión sospechosa de malignidad debe ser la de obtener un diagnóstico de seguridad mediante el estudio anatómo-patológico,^{123,285,286} sin embargo el número de dentistas que toman biopsias rutinariamente en Europa es reducido.^{273,287}

Introducción

La biopsia oral es un procedimiento quirúrgico encaminado a obtener tejido de un organismo vivo, para su estudio microscópico, básicamente con una finalidad diagnóstica. Otros objetivos de este procedimiento son:

- Establecer un diagnóstico definitivo de la lesión en base a su aspecto histológico;
- Establecer un pronóstico para las lesiones malignas y premalignas;
- En algunos casos, facilitar la prescripción de tratamientos específicos;
- Contribuir en la evaluación de la eficacia de los tratamientos;
- Constituir, en cualquier caso, un documento con evidente valor médico-legal.

La introducción de guías clínicas para la referencia de lesiones sospechosas de malignidad es un paso importante para que los clínicos de Atención Primaria identifiquen adecuadamente las malignidades y aseguren una consulta especializada urgente²⁸⁸ que ya se ha puesto en práctica en algunos países.²⁸⁹⁻²⁹¹ Las experiencias desarrolladas hasta la fecha indican que el uso de guías clínicas parece aumentar la especificidad diagnóstica en cáncer oral y reduce la probabilidad de no referir un caso de cáncer oral, disminuyendo de esta forma el retraso diagnóstico.

Basándose en estos hechos, diferentes asociaciones profesionales, en América y en Europa, han liderado campañas encaminadas a informar y concienciar tanto al público como a los dentistas frente al cáncer oral.^{273,292,293} Las asociaciones profesionales pueden realizar aportaciones constructivas para aumentar la eficacia de la Profesión en la prevención, diagnóstico precoz y manejo del cáncer oral y las premalignidades.^{273,293} También se ha sugerido desde estas asociaciones la necesidad de incrementar sus programas de formación en cáncer oral, dirigidos tanto al público como a la población general, con especial énfasis en la exploración rutinaria de la cavidad oral, criterios de decisión sobre la toma de biopsias, identificación de sitios de biopsia y criterios para la referencia de lesiones sospechosas.^{273,293}

Introducción

En los países europeos la baja prevalencia del cáncer oral resulta en una baja tasa de detección en cribados generales. Sin embargo el cribado oportunista (ofrecer a los pacientes una revisión cuando acuden a la consulta por cualquier otro motivo no relacionado), particularmente en clínicas de odontología general, podría ser costo-efectivo^{294,295} sobre todo dirigido hacia edades más jóvenes de las que se suelen dirigir habitualmente estas iniciativas.²⁹⁵ El cribado oportunista incluye una exploración sistemática de la cavidad oral durante los cuidados odontológicos habituales. En un estudio realizado en España,²³⁷ la mayoría de los participantes (74,4%) declararon realizar este tipo de exámenes habitualmente, lo que los sitúa próximos al 83-86% descrito en la U.E. y los EE.UU.^{272,273} A pesar de ello, la habilidad de los examinadores para efectuar un detección correcta del cáncer oral (sensibilidad) continúa siendo baja en todo el mundo, con valores que oscilan entre el 0,4²⁹⁶ y 1,0.²⁷⁶

En Diciembre del 2000 se instauró en el Reino Unido el programa “dos semanas de espera” para canalizar las referencias por cáncer de cabeza y cuello. Una auditoría de esta iniciativa indicó que una gran proporción de lesiones no malignas eran derivadas a través de esta vía debido a la baja sensibilidad de los examinadores visuales.²⁹⁷ La sensibilidad varió entre 0,31²⁹⁸ y 0,92.²⁹⁹ Especial importancia revistió la baja especificidad (entre 0,31 y 0,92) en el cribado que hizo que pacientes con carcinomas orales no fueran referidos adecuadamente para el diagnóstico y tratamiento.

A pesar de que el consejo antitabaco, moderación en el consumo de alcohol y una alimentación saludable son una parte esencial y ética del quehacer del dentista,³⁰⁰ se ha identificado una falta de conocimientos en este ámbito entre los dentistas generales.³⁰¹ En España²³⁷ una alta proporción de dentistas (88,2%) dice aprovechar su posición para aconsejar a los pacientes sobre la cesación del hábito tabáquico, sin embargo únicamente un 54,7% de los clínicos dicen aconsejar sobre la moderación del consumo de alcohol.

Introducción

A la vista de los resultados obtenidos por las distintas intervenciones sobre los profesionales realizadas en Europa y América, se hace la patente la necesidad de aumentar la sensibilidad diagnóstica mediante intervenciones educativas que hagan de los dentistas generales “expertos en diagnóstico visual” de cáncer y precáncer oral, y en la toma de biopsias incisionales de lesiones sospechosas de malignidad con presentaciones atípicas. Sería necesario igualmente organizar sistemas de entrenamiento específicos que refuercen los conocimientos de los prácticos generales y sus actitudes preventivas frente al cáncer oral.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

1. Establecer una revisión crítica de la literatura que permita homogeneizar y categorizar los criterios de retraso en el diagnóstico de cancer oral e identificar los agentes responsables del mismo.
2. Valorar las implicaciones pronósticas del retraso en el diagnóstico del cancer oral en términos de extensión tumoral y de supervivencia.

4. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

4. Desarrollo de la investigación

En orden a cumplimentar los objetivos propuestos para este trabajo de tesis doctoral, la investigación se aborda desde una triple perspectiva: en primer término un documento de consenso basado en la evidencia disponible (apartado 4.1), en segundo lugar una revisión sistemática con metaanálisis para evaluar la implicación del retraso en la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico (apartado 4.2). Por último se efectúa un estudio de supervivencia evaluando las implicaciones pronósticas de la demora diagnóstica (apartado 4.3).

Este triple abordaje se presenta compartimentado de forma independiente en la misma forma en que ha sido publicada la investigación y explicando la metodología de forma específica en cada uno de los apartados.

4.1. ¿Es el diagnóstico precoz del cáncer oral un objetivo factible? ¿Quién tiene la culpa del retraso diagnóstico?

4.1.1. Resumen

El cáncer oral tiene una de las peores tasas de supervivencia a nivel mundial y no se ve afectada a pesar de los avances terapéuticos recientes. La detección precoz es la piedra angular para prolongar la supervivencia y reducir el retraso diagnóstico. Por tanto parece que hacen falta estrategias de intervención para minimizar el retraso diagnóstico debido a los pacientes y para identificar grupos de riesgo en diferentes áreas geográficas. La identificación de un retraso debido a la programación de derivaciones en el cáncer oral justifica la introducción de intervenciones educativas adicionales para los recepcionistas y los higienistas de las clínicas dentales. También parece obligatorio formar dentistas generales motivados y capacitados para realizar un examen completo de la boca centrado en trastornos malignos o potencialmente malignos. El acceso y el tipo de sistema de salud de los diferentes países también es relevante, sobre todo el sistema de derivación. El diseño de un esquema de derivación simple, claro y seguro puede acortar mucho el tiempo de retraso. Además, es necesario que las investigaciones futuras, adecuadas metodológicamente, tengan en cuenta aspectos culturales y geográficos y utilicen la supervivencia del paciente como resultado final (*outcome*) para que se puedan reconocer los agentes responsables del retraso diagnóstico (paciente, profesionales de la salud y sistema sanitario) y se apliquen al diseño de intervenciones que permitan un diagnóstico precoz del cáncer oral.

4.1.2. ¿El diagnóstico temprano es un objetivo posible? ¿Cuál es la causa del retraso diagnóstico?

El cáncer oral es un problema de salud global con un aumento de la incidencia y de las tasas de mortalidad.^{302,303} Las altas tasas del cáncer oral se presentan en partes de Europa (Francia, Hungría, España y Croacia), sureste de Asia (Sri Lanka, Paquistán, Bangladesh, India) y Brasil.³⁰⁴

Las variaciones geográficas en la incidencia del cáncer oral parecen reflejar disparidad en las tasas de consumo de tabaco, nuez de areca y alcohol. Además, han sido estudiados en Brasil, India, varios países europeos y Estados Unidos aumentos en la tendencia del cáncer oral en hombres jóvenes y de mediana edad, particularmente en el cáncer de lengua.³⁰⁵ A nivel mundial, el cáncer oral tiene una de las peores tasas de supervivencia, que permanece inalterada a pesar de los recientes avances terapéuticos.

Se han evaluado variables como la edad, el sexo, el estatus inmunológico o nutricional, el tamaño y la localización del tumor, estadio de la enfermedad, la afectación ganglionar, la expresión oncogénica, los marcadores proliferativos y el contenido de ADN como marcadores pronósticos independientes del cáncer oral.³⁰⁶ Sin embargo, se reconoce que el estadio del tumor en el momento del diagnóstico es el marcador pronóstico más importante del carcinoma de células escamosas.²⁶⁸ Por desgracia, casi la mitad de los cánceres orales se diagnostican en estadios avanzados (III o IV), con unas tasas de supervivencia a 5 años del 20 al 50%, según la localización del tumor.^{149,252} La detección precoz es la piedra angular para aumentar la supervivencia y reducir el retraso diagnóstico. La alta mortalidad está frecuentemente relacionada con estadios avanzados.^{307,308}

4.1.3.¿Qué es retraso diagnóstico en el cáncer oral?

Varios grupos de investigación han estudiado el concepto de retraso en el diagnóstico del cáncer oral, pero con criterios heterogéneos.^{302,303} (Tabla 3). Durante la década de los setenta se hizo hincapié en la importancia para el pronóstico de la demora en el diagnóstico y se tuvieron en cuenta dos lapsos de tiempo: 1) el tiempo que pasa desde el primer síntoma hasta que el paciente consulta al médico o al dentista, y 2) el periodo en el que el paciente está bajo control profesional hasta que tiene un diagnóstico final.³⁰⁷ Desde entonces se han propuesto diferentes modelos de retraso diagnóstico.^{309,310} Actualmente el retraso diagnóstico se clasifica muchas veces como i) retraso del paciente—el periodo comprendido desde el momento en que el paciente nota el primer

síntoma y la primera consulta con un profesional de la salud por ese síntoma—y *ii*) retraso profesional—el periodo comprendido entre la primera consulta con un profesional de la salud y el diagnóstico patológico definitivo.³¹¹ El retraso diagnóstico total debería incluir el periodo transcurrido desde el primer síntoma o signo hasta el diagnóstico definitivo.

Los científicos han prestado también atención a otros intervalos de tiempo: 1ª etapa: desde el primer síntoma hasta el primer contacto con el profesional de la salud, 2ª etapa: desde la primera visita al profesional de la salud hasta que se escribe el volante de derivación; 3ª etapa: desde que el paciente tiene el volante de derivación hasta la primera consulta con el servicio especializado; y 4ª etapa: desde la primera visita al servicio especializado hasta que se llega al diagnóstico definitivo.²⁵⁵ Sin embargo esta propuesta introduce más complejidad y limita la validez externa de las investigaciones.

4.1.4.¿Cómo medimos el retraso diagnóstico?

El retraso diagnóstico se mide por el número de días transcurridos desde que el paciente nota el primer signo o síntoma hasta el diagnóstico definitivo. Varios autores han usado la media o la mediana de la distribución de tiempos para clasificar el retraso diagnóstico.^{255,258,312,313} Muchas veces se prefiere la mediana porque no se ve afectada por los valores extremos y las distribuciones normalmente tienen rangos bastante amplios. Otros autores eligen un punto de corte arbitrario (más de 30 días) para diferenciar entre casos con retraso y sin retraso.³¹⁴ Se han propuesto otros puntos de corte,²⁵⁸ como el tiempo mínimo necesario para llevar a cabo un diagnóstico definitivo de una lesión sospechosa.

Artículo	País	Localización	Pacientes	Mediana del retraso	Retraso >3 meses (%)	Rango de retraso
Elwood et al. 1985 ²⁷⁰	Canadá	Boca	134	3 meses	64% (>2 m)	N.D.
Jovanovic et al. 1992 ³²²	Holanda	Boca	50	46 días	N.D.	14-724 días
Kowalski et al. 1994 ²⁵²	Brasil	Boca & orofaringe	336	N.D.	57,4%	N.D.
Gorsky et al. 1995 ²⁵⁶	Israel	Boca & orofaringe	543	4 meses	N.D.	N.D.
Wildt et al. 1995 ¹⁴⁹	Dinamarca	Boca	167	4 meses	N.D.	19-783 días
Allison et al. 1998 ³²⁸	Canadá	Tracto digestivo alto	199	N.D.	58,5%	N.D.
Kerdpon et al. 2001 ³²⁴	Tailandia	Boca & Labio	161	141,8 días (media)	N.D.	0-1085 días
Pitiphat et al. 2002 ²⁵⁸	Grecia	Boca & faringe	105	30 días	20% (>3.5 semanas)	0-170 días
Carvalho et al. 2002 ³²⁷	Brasil	Labio, boca y orofaringe	417	N.D.	27,57% (>2 meses)	N.D.
Onizawa et al. 2003 ²⁵⁵	Japón	Boca	152	2,7 meses		0,4-63 meses
McGurk et al. 2005 ³¹²	Reino Unido	Cabeza y cuello	613	3 meses	51,22%	N.D.
Tromp et al. 2005 ³³⁰	Holanda	Cabeza y cuello	306	N.D.	78,4%	N.D.
Scott et al. 2005 ³²⁶	Reino Unido	Boca	245	3 meses	44%	0-36 meses

N.D.: No disponible

Tabla 3. Estudios sobre el retraso diagnóstico en el cáncer oral. Una perspectiva internacional.

4.1.5. ¿Quién tiene la culpa?

Desde el artículo de Shafer de 1975 que identificó un 14,8% de pacientes mal gestionados o retrasados en una muestra de 779 carcinomas que responsabilizaba por igual a dentistas, médicos y pacientes,³⁰⁹ un nuevo agente responsable del retraso diagnóstico se ha incorporado al esquema inicial: la accesibilidad, definida como la capacidad para obtener servicios para necesidades de salud oral³¹⁵ (Figura 6). Sin embargo, este modelo permite que los pacientes no cumplidores aumenten el llamado retraso profesional y por otro lado, la carencia de accesibilidad al sistema de salud no debería ser cuantificada como responsabilidad del paciente.^{308,311,316}

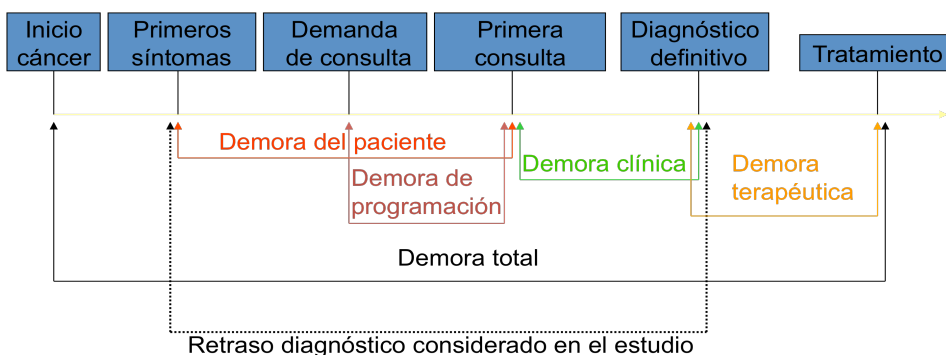


Figura. 6: Tipos de retraso diagnóstico en cáncer oral.

4.1.6. ¿Está relacionado el retraso diagnóstico con la extensión de la enfermedad?

El tamaño del tumor y la afectación de los ganglios parecen estar estrechamente relacionados con la cronología del crecimiento del tumor en el cáncer oral.^{161,317,318} Teniendo en cuenta este hecho, varios grupos de investigación han intentado demostrar que el retraso diagnóstico contribuye a la extensión de la enfermedad determinada en el momento del diagnóstico. Aunque esta relación ha sido claramente demostrada para ciertos tumores,^{319,320} los resultados para el cáncer oral son confusos.

Desarrollo de la investigación

Uno de los primeros intentos de establecer esta relación fue el de Guggenheimer *et al.*,²⁶⁵ que estudiaron una muestra variada de 149 cánceres orales y faríngeos y no lograron encontrar una relación, incluso después de tratar el retraso del paciente³²¹ y el retraso profesional por separado. Los estudios posteriores confirmaron esta ausencia de relación,^{257,266,270,322-325} hasta que Kowalski *et al.*²⁵² encontraron una relación significativa entre el retraso profesional y estadio del tumor, pero no entre el retraso total y la extensión de la enfermedad, lo que parece indicar la relevancia del sesgo de memoria en este tipo de estudios.

La introducción de la supervivencia del paciente como resultado (*outcome*) de la investigación y del análisis multivariante¹⁴⁹ significó una mejora en el diseño de estos estudios; tampoco se encontraron relaciones con el cáncer oral¹⁴⁹ o muestras mixtas de carcinomas de cabeza y cuello.²⁵⁶ Otro avance en el diseño del estudio fue la combinación de métodos de recogida de datos para incluir información prospectiva y retrospectiva y disminuir el sesgo de memoria. Este es el caso de McGurk *et al.*,³¹² que recogieron una muestra de 613 casos de mayores de 40 años y no lograron encontrar ninguna relación entre el retraso diagnóstico, estadio del tumor o la supervivencia del paciente. Este trabajo fue realizado en una muestra mixta de carcinomas de cabeza y cuello, y se usó un punto de corte arbitrario para distinguir entre casos con retraso o sin retraso. Otro defecto de este estudio es que se usó una definición de retraso diagnóstico vaga.

La composición de la muestra analizada puede ser de interés porque Scott *et al.*,³²⁶ no encontraron una relación significativa entre el retraso diagnóstico y estadio del tumor, pero lograron encontrar una tendencia que los relacionaban con ciertas localizaciones orales. En la misma línea de trabajo, Carvalho *et al.*,³²⁷ en una serie de 676 carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, observaron que los pacientes con cánceres de laringe y faringe tenían mayores probabilidades de recibir diagnósticos de enfermedad avanzada que los pacientes que tenían tumores orales de labio y orofaringe. Además, se encontró que los pacientes con carcinomas del tracto aerodigestivo superior con

Desarrollo de la investigación

retraso del profesional mayor de 1 un mes tenían un riesgo mayor de ser diagnosticados en estadios tardíos de la enfermedad.³²⁸

El punto de partida del estudio del retraso diagnóstico es el reconocimiento de los signos y síntomas por parte del paciente y este reconocimiento puede verse afectado por sus características psicosociales. El primer estudio para considerar estas variables fue un estudio de Kumar *et al.*³²⁹ en una muestra de 79 pacientes. Este estudio encontró una relación significativa entre el retraso diagnóstico total y el estadio del tumor. Las mismas conclusiones las describieron Pitiphat *et al.*²⁵⁸ en un estudio de casos y controles que demostraba que el retraso diagnóstico era significativamente mayor en pacientes con tumores en estadios avanzados (estadio TMN IV).

No hay ninguna evidencia científica sólida que apoye la existencia de una relación entre el retraso diagnóstico en cáncer oral y la extensión de la enfermedad diagnosticada en estadios avanzados (TMN III-IV) y una tasa de supervivencia baja. Sin embargo, este hecho probablemente se deba a una serie de limitaciones y errores metodológicos encontrados en los estudios publicados hasta la fecha.^{311,313,328} Estos estudios han empleado diferentes conceptos para catalogar el retraso diagnóstico, han usado diseños retrospectivos sin estrategias para disminuir el sesgo de memoria del paciente y muchas veces han clasificado la duración del retraso en categorías con tamaños de muestra insuficientes y por lo tanto, sujetos a errores de clasificación. Además, las muestras de los estudios con localizaciones heterogéneas introducen factores de confusión en el análisis, ya que las capacidades del paciente para la autopercepción y la autoexploración dependen de la localización del tumor.^{149,311,330,331} De este modo, entre los carcinomas orales, la localización gingival está relacionada con estadios avanzados en el momento del diagnóstico (retraso diagnóstico), debido a la invasión temprana de los tejidos óseos adyacentes (tumor primario T4).³³²

Por otro lado, incluso cuando el retraso diagnóstico y el estadio del tumor estaban relacionados, podía ocurrir que ciertos tumores permanecieran

silentes durante los estadios iniciales e indujeran síntomas sólo cuando alcanzaban fases avanzadas. Este fenómeno podría ocultar una hipotética relación.³²⁶ En este sentido, la tasa de crecimiento del tumor constituye un factor de confusión en el estudio de la relación entre el retraso diagnóstico y el estadio del tumor. También se ha sugerido que los pacientes con tumores muy agresivos biológicamente y peor pronóstico normalmente no presentan retraso diagnóstico, y los tumores con actividad proliferativa baja obtienen mejor pronóstico a pesar de un retraso diagnóstico largo.^{311,333,334}

Una revisión crítica de la literatura apunta a la necesidad de investigaciones futuras, adecuadas metodológicamente, que tengan en cuenta aspectos culturales y geográficos, y usen la supervivencia del paciente como resultado final; que puedan reconocer los agentes responsables del retraso diagnóstico (paciente, proveedor de servicios de atención médica y sistema de salud) y que se apliquen para diseñar intervenciones que permitan el diagnóstico precoz del cáncer oral.

4.1.7.¿Se pueden identificar los pacientes con riesgo de retraso diagnóstico?

Que sepamos, el número de estudios que han calculado la relación entre el retraso del paciente en el cáncer oral y el pronóstico de la enfermedad o la supervivencia de neoplasias de boca son escasos.^{149,335} Además, podemos observar una discrepancia marcada entre los estudios que analizan la relación entre el retraso del paciente y el estadio del tumor en el momento del diagnóstico. Varios grupos de investigación no pudieron probar esta relación,^{257,328,335} sin embargo varios estudios recientes han descrito una correlación significativa entre pacientes con tumores avanzados en el momento del diagnóstico y el retraso del paciente.^{314,329} Esta falta de acuerdo se puede deber a las diferentes definiciones usadas en el análisis del retraso del paciente, a los diferentes tipos de datos recogidos (variables continuas^{149,325,329,335} en comparación con las categóricas^{313,324}), a las diferentes fuentes de los datos de los pacientes (cuestionarios estandarizados, entrevistas, historiales de hospitales etc.) y también al sesgo de memoria de los pacientes. Las diferentes

velocidades de crecimiento del tumor pueden indicar por qué algunos tumores mantienen tamaños pequeños a pesar del retraso.

Para identificar los grupos de riesgo de retraso atribuible al paciente en el cáncer oral, se han desarrollado un número reducido de investigaciones metodológicamente aceptables.³³⁶ Estos estudios han evaluado la relación de las variables sociodemográficas y clínicas, los comportamientos relacionados con la salud y los factores psicosociales con el retraso atribuible al paciente.^{149,255,313,314,324,325,329,335} Solo un estudio tailandés, en el que se usó un análisis multivariante, identificó el uso de medicación herbal tradicional antes de la visita a un profesional de la salud como un predictor independiente y significativo de retraso del paciente.³²⁴ Ni las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, área de residencia, religión o educación),^{149,255,314,324,335} ni comportamientos relacionados con la salud (fumador, consumo de alcohol o de “nuez de areca”) puede relacionarse con el retraso del paciente,^{255,314,324,325} sólo la posición social se asoció (análisis univariante) con el retraso del paciente en la India.³²⁹ Los pacientes jóvenes (menores de 45 años) pueden sufrir retrasos en el proceso de derivación porque normalmente no se sospecha del cáncer en ese grupo de edad.³⁴ Los factores psicosociales pueden desempeñar un papel, pero los estudios en esta área son escasos, teóricos y de calidad pobre.³³⁶ Por ello, se debería intentar aplicar modelos teóricos psicosociales a las investigaciones en el terreno del retraso diagnóstico, ya que la percepción de signos de cáncer por el individuo puede ser malinterpretada y guiar al paciente a una respuesta de comportamiento errónea que puede afectar negativamente su demanda o acceso a la atención médica.³²⁶ Parece necesario apoyar investigaciones que traten de comprender el papel del retraso del paciente en el cáncer oral en diferentes medios geográficos para recoger información que facilite el diseño de intervenciones de salud pública para un diagnóstico precoz del cáncer oral entre los grupos de riesgo identificados.

4.1.8. ¿Condiciona la accesibilidad al sistema de salud el retraso diagnóstico?

Los retrasos diagnósticos en el cáncer oral pueden clasificarse como «retraso del paciente» o «retraso de los pacientes»,^{149,255,268,307,313,322,324} y «retraso profesional» o «retraso debido a los profesionales clínicos».^{149,255,268,313,322} Sin embargo, la simplicidad de esta clasificación permite el reconocimiento del tiempo transcurrido antes de la consulta debido a la inaccesibilidad de los servicios médicos^{310,311} como «retraso debido al paciente» y, por lo tanto, el «retraso del paciente» no siempre es debido a los pacientes. Para evitar este inconveniente, se introdujo el concepto de «retraso debido a programación de derivaciones» (periodo entre que el paciente solicita una cita y es atendido por un profesional de la salud).³¹⁰ Se han dedicado pocos esfuerzos a la investigación sobre la influencia de la accesibilidad del sistema de salud en el diagnóstico de cáncer.^{308,311,316} La accesibilidad, definida como la capacidad para obtener servicios de salud oral, puede verse limitada por barreras económicas, estructurales y personales (culturales, espirituales o diferencias lingüísticas) y a la forma de funcionar de los sistemas de salud.

Hay disparidades serias en el acceso a los sistemas de salud oral en Europa, especialmente para la población con bajos ingresos (no asegurados, emigrantes, personas sin hogar, residentes en instituciones, residencias para la tercera edad, ancianos etc.). Se han encontrado diferencias etnoregionales también en los Estados Unidos en cuanto a tasas de incidencia y mortalidad en cánceres orales y faríngeos que afectan sobre todo a hombres hispanos y afroamericanos.^{337,338} Además, se han revelado disparidades en la incidencia, la mortalidad y la supervivencia del cáncer oral y faríngeo entre estadounidenses blancos y negros.³³⁹ Esto puede ser el resultado de diferencias en el acceso al sistema de salud, pero también de las diferentes exposiciones a los factores de riesgo o a los recursos limitados de los métodos de detección y prevención disponibles para estas personas.

Desarrollo de la investigación

La incidencia del cáncer oral está muy relacionada con privaciones económicas y sociales; las tasas más altas se dan en las secciones de la población con menos recursos.³³⁷ En algunos países desarrollados, el desequilibrio en la distribución de los recursos para la salud oral y la carencia de profesionales de atención primaria es un tema de preocupación social y política. Para minimizar estas barreras estructurales, algunos países han desarrollado estrategias encaminadas a mejorar los problemas de acceso, como ofrecer incentivos a dentistas para que atiendan a personas inscritas en servicios de Atención Primaria, y a apoyar actividades educativas y de prevención.

La accesibilidad geográfica, la medida en que estos servicios están disponibles y son accesibles a la población variará según los medios de transporte locales, así como de la topografía. En Europa, un viaje de 30 minutos desde casa o el trabajo se considera un acceso razonable. Sin embargo, los niveles de aceptabilidad pueden diferir de un país a otro y, por tanto, debería ser definido por las condiciones locales. El uso de estos indicadores de accesibilidad geográfica puede ser una herramienta útil para que los planificadores de salud oral identifiquen áreas geográficas de riesgo.

Las mejoras en la educación sanitaria de la población, así como su concienciación de la necesidad de equidad, igualdad y accesibilidad a los servicios sanitarios han puesto de relieve las imperfecciones de la organización de los servicios de salud.³¹³ La identificación de un «retraso debido a programación de derivaciones» en el cáncer oral justifica la introducción de «filtros técnicos» en las recepciones de los centros de salud capaces de diferenciar a los pacientes con signos y síntomas que podrían relacionarse con el cáncer oral.

Aunque se considera que los higienistas dentales son vitales en las intervenciones estratégicas para reducir las oportunidades perdidas de identificación de factores de riesgo de cáncer, así como únicos por su papel en la detención precoz del cáncer oral y la divulgación de mensajes educativos de salud respecto al riesgo de enfermedad,^{246,340,341} parece que son necesarias

intervenciones educativas adicionales para recepcionistas de clínicas dentales e higienistas dentales con el fin de reducir el retraso debido a programación de derivaciones.^{308,316}

4.1.9.¿Qué se puede hacer para facilitar el acceso?

Las estrategias para reducir el retraso diagnóstico total deben incluir medidas políticas que aseguren una reducción del tiempo necesario para visitar un profesional de la salud y la optimización de los servicios primarios de cuidado oral, que necesitan ser accesibles para todos, sobre todo para las poblaciones desfavorecidas. Además, parecen especialmente necesarias medidas educativas específicas con el fin de dar prioridad de acceso selectivo a pacientes con alto riesgo o con signos o síntomas de cáncer oral.

En este sentido, las listas de espera son un problema relevante para todos los sistemas de salud públicos que conceden a los a los ciudadanos un acceso libre al sistema de salud. Aunque la existencia de listas de espera sea necesaria para facilitar la planificación de actividades y favorecer una optimización de los recursos existentes, estas listas de espera aumentan sustancialmente el retraso debido a la programación de derivaciones en el cáncer oral. En este entorno, el acceso de los pacientes al centro de salud es muy variable y depende de sus patologías; sin embargo, es obligatorio garantizar una cita rápida a los pacientes sospechosos de tener síntomas de cáncer oral. Con este fin, el sistema de «dos semanas de espera» fue extendido en diciembre de 2000 para las derivaciones de cáncer del cabeza y cuello en el Reino Unido. Una auditoría de esta iniciativa indica que una proporción grande de tumores no malignos pudo pasar por la vía rápida a los hospitales debido la baja sensibilidad de las directrices de detención visuales.²⁹⁷

Hay varios países donde el acceso al sistema de salud tiene algunas limitaciones que influyen negativamente sobre los grupos de personas sin seguro, desfavorecidas y de bajos ingresos (incluidos los mayores de 65 años).³⁴² En ciertas situaciones, los seguros cubren procedimientos quirúrgicos

complicados y caros para el tratamiento del cáncer oral pero no incluyen procedimientos dentales rutinarios y económicos, entre ellos las revisiones orales para la detección de cáncer oral. Los servicios dentales no son asequibles para pacientes con bajos ingresos en muchos países; por eso es más probable que la población de riesgo visite al médico antes que al dentista. En estas situaciones se deberían ofrecer revisiones orales oportunistas a estos pacientes durante las vistas médicas de rutina.^{245,313,343,344}

Otro factor que hay que tener en cuenta es el tiempo que transcurre entre que el paciente pide una cita y es visto por un profesional de la salud. Debería de establecerse un plan de prioridades basado en la carga nacional de cáncer, disponibilidad de recursos y capacidad del sistema de salud para desarrollar programas, con objetivos cuantificables y dirigidos a obtener resultados a corto, medio y largo plazo. Debería lograrse definir con precisión, en colaboración con grupos de expertos, una serie de signos y síntomas de los primeros estadios del cáncer que deberían inducir a derivaciones de urgencia. Las definiciones de estos síntomas deberían estar disponibles como protocolos de derivaciones para los médicos y dentistas de Atención Primaria.

4.1.10. ¿Qué hace que un profesional de la salud retrase el diagnóstico de cáncer oral?

El retraso diagnóstico profesional en el cáncer oral tiene diferentes definiciones en la literatura: el tiempo transcurrido desde la primera consulta con un profesional de la salud hasta la primera consulta con un profesional para ser tratado³¹³ o hasta la cita para el tratamiento.²⁵² También ha sido definido como el tiempo desde la primera consulta hasta la recepción de la carta de referencia en los servicios especializados.^{325,345,346} Sin embargo, la definición más comúnmente aceptada considera el tiempo transcurrido entre la primera consulta con un profesional de la salud hasta el diagnóstico definitivo^{149,268,325} o el tratamiento es iniciado. El uso indistinto de ambas definiciones y el agrupamiento y desagrupamiento de diferentes periodos de tiempo dificulta las comparaciones.

Desarrollo de la investigación

Se han sugerido varias causas del retraso diagnóstico: *sociodemográficas* (edad, sexo, raza), *experiencias de salud* previas (experiencias previas familiares y profesionales con el cáncer, formación, prácticas de cribado de rutina), frecuencia y volumen de *consumo de factores etiológicos conocidos* (alcohol, tabaco, etc.), *interpretación cognitiva de los síntomas* (ignorancia/conocimiento); *conflicto de responsabilidades* (pacientes co-morbilidad); y distancia a/existencia de servicios de referencia especializados.³¹¹

No existen estudios que relacionen el retraso diagnóstico con características sociodemográficas de los clínicos, o con sus experiencias de salud o hábitos de riesgo de los pacientes. Existen estudios investigando la relación hipotética entre titulaciones de los clínicos y cómo se relacionan con la rapidez de diagnóstico: particularmente entre dentistas y médicos generales, con resultados contradictorios.^{34,256,266,313,345,347,348}

Ciertos grupos de investigación encontraron que los médicos generales refieren a los pacientes con cáncer oral más rápido que los dentistas,^{345,346} mientras otros estudios atribuyen este fenómeno a la alta prevalencia de lesiones ulcerosas en la cavidad oral causadas por procesos banales y la baja incidencia de cáncer oral,²⁵⁵ que puede hacer que los clínicos más familiarizados con estas lesiones ofrezcan tratamiento en lugar de referir inmediatamente como hacen los médicos generales, menos cómodos con el manejo de estas lesiones.²⁵⁵ Esta tendencia ha sido observada incluso después de la introducción de nuevas guías de práctica clínica que deberían hacer sentir a los clínicos más seguros cuando tratan con dichos procesos y no retrasar la referencia del paciente.²⁹³ Además, algunos déficit de conocimiento han sido identificados entre dentistas generales en su percepción de los factores de riesgo de cáncer y la aplicación de medidas preventivas.³⁰²

Sin embargo, varios estudios sostienen la opinión emergente de que el cáncer asintomático es más fácil detectarlo en un gabinete dental, y un

Desarrollo de la investigación

profesional de la salud dental es más fácil que detecte una lesión durante una cita de rutina que un médico,^{266,267,349} reduciendo así el retraso diagnóstico total.

Las causas de retraso diagnóstico profesional identificadas fueron: no realizar un examen clínico completo,³⁵⁰ signos clínicos banales o inespecíficos;³⁰⁷ bajo índice de sospecha³⁵¹ y baja familiaridad y experiencia con la enfermedad.²⁶⁵ También ha sido sugerida la co-morbilidad,³¹³ ya que en esas situaciones el clínico tiende a priorizar la estabilización de una enfermedad existente más que a prestar atención a nuevos síntomas.

Las características del paciente y el tipo de relación que mantiene con el clínico (patrón de asistencia) pueden tomar parte en el retraso profesional: la edad del paciente y tener un título universitario reduce el retraso profesional.³¹³

En resumen, el retraso diagnóstico profesional en el cáncer oral puede depender de la interpretación que hace el clínico de los signos y síntomas, de la consideración dada a la historia social del paciente del paciente,³⁵² del interés del clínico, su formación y experiencias previas del paciente³²³ y del índice de sospecha del clínico y su conocimiento adecuado de la enfermedad.³⁵³ En este sentido, y a fin de reducir el retraso diagnóstico, parece obligatorio formar dentistas generales motivados y capacitados para desarrollar un examen completo de la boca dirigido a desórdenes malignos y potencialmente malignos.³⁵⁴ El acceso a tipo de sistema de salud en ciertos países también es relevante, particularmente el sistema de referencia.^{324,355} El diseño de un programa seguro, simple y claro para la referencia de estos pacientes puede acortar mucho la duración del retraso.³⁵⁶

4.2. ¿El retraso diagnóstico en el cáncer oral está relacionado con la extensión tumoral? Un metaanálisis

4.2.1. Resumen

El retraso diagnóstico en el cáncer orofaríngeo puede estar relacionado con un peor pronóstico. Sin embargo, existe una cierta controversia sobre este tema debido a los resultados contradictorios. Mediante un metaanálisis se evaluó si el retraso diagnóstico total está relacionado con estadios avanzados de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Se realizó una búsqueda sistemática en varias bases de datos y se incluyeron aquellos estudios que tenían en cuenta los riesgos relativos de la relación entre retraso y estadio del diagnóstico. El resultado del estudio (*outcome* de interés) fue definido como el estadio de la enfermedad (TNM) y la exposición que se empleó fue el retraso diagnóstico total. Se ponderaron los riesgos relativos ajustados de estudios específicos por el inverso de la varianza para calcular el riesgo relativo combinado.

El riesgo relativo combinado de los estadios avanzados del cáncer orofaríngeo cuando hay retraso diagnóstico dio un resultado de 1,25 (95% CI:0,84-1,85).

Los pacientes con retraso tienen una probabilidad mayor de presentar un tumor en estadio avanzado que los pacientes sin retraso. Son necesarios nuevos estudios prospectivos con criterios estrictos para aclarar esta relación.

4.2.2.Introducción

El cáncer oral es un problema de salud global con un aumento en la incidencia y en las tasas de mortalidad, sobre todo en ciertas partes de Europa, sureste de Asia y Brasil.³⁰³ Casi la mitad de los cánceres orales se diagnostican en estadios avanzados (II o IV), con una baja tasa de supervivencia a 5 años (20% al 50%), según la localización del tumor.²⁶⁶ El cáncer oral tiene una de las tasas de supervivencia más bajas y la situación no mejora a pesar de los recientes avances terapéuticos.

Se han evaluado distintas variables como marcadores de pronóstico independientes del cáncer oral,⁴⁷ sin embargo el estadio tumoral en el momento del diagnóstico todavía se considera como la más importante en el caso del carcinoma oral de células escamosas³⁵⁷ y los estadios avanzados están frecuentemente relacionados con altas tasas de mortalidad.³⁵⁸

Varios grupos de investigación han estudiado el concepto de retraso en el diagnóstico del cáncer oral, pero sus resultados se ven limitados probablemente debido al uso de criterios heterogéneos.^{149,252,268} Hoy día, el retraso diagnóstico se divide frecuentemente en:

- (i) retraso del paciente —el periodo entre que el paciente se da cuenta del primer síntoma hasta su primera consulta con un profesional de la salud—
- (ii) retraso de planificación —el periodo entre la solicitud de la cita y la visita real con un profesional de la salud³⁰⁸— y
- (iii) retraso profesional —el periodo entre la primera consulta del paciente con un profesional de la salud y el diagnóstico anatomopatológico definitivo.³¹¹

El retraso diagnóstico global incluye el periodo transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico definitivo.

Desarrollo de la investigación

Se han desarrollado un reducido número de métodos de investigación para identificar factores de riesgo en el retraso del paciente en el cáncer oral.³⁵⁹ Esos estudios han evaluado la asociación de variables sociodemográficas y clínicas, comportamientos relacionados con la salud y factores psicosociales con el retraso del paciente.^{149,255,324,325,329} Además, un estudio que usó un análisis multivariante identificó el uso de medicación tradicional con plantas medicinales antes de visitar al profesional de la salud como un factor independiente pronosticador del retraso del paciente.³²⁴ Ni las variables sociodemográficas (edad, sexo, situación matrimonial, lugar de residencia, religión o educación)^{313,314,335} ni los hábitos relacionados con la salud (consumo de cigarrillos, consumo de alcohol o uso de “nuez de areca”) pudo relacionarse con el retraso del paciente.^{314,324,325} Al contrario, el estatus socioeconómico estaba relacionado con el retraso del paciente en la India.³²⁹ Además, la edad puede estar relacionada con el retraso: los pacientes jóvenes (de edad inferior a 45 años) podrían tardar en ser derivados porque el índice de sospecha de cáncer a esas edades es bajo.³⁴

Se han sugerido muchas causas de retaso profesional: examen clínico deficiente,³⁵⁰ signos clínicos inespecíficos o banales,³⁰⁷ bajo índice de sospecha,³⁶⁰ falta de familiaridad y experiencia con la enfermedad,²⁶⁵ y comorbilidad.³¹³ Muchos investigadores han intentado demostrar que el retraso diagnóstico contribuye a la extensión de la enfermedad. Aunque esta relación ha sido claramente demostrada para ciertos tumores,^{319,361} los resultados para el cáncer oral son ambiguos: mientras algunos estudios describen una relación^{256,327,362} otros fracasan en encontrarla.^{149,322} Hasta el momento, octubre del 2009, no se ha llevado a cabo ningún metaanálisis sobre la influencia del retraso diagnóstico global y en la extensión del tumor en el momento del diagnóstico.

A fin de evaluar si el retraso total del cáncer oral está relacionado con estadios avanzados de la enfermedad en el momento del diagnóstico, se realizó un metaanálisis siguiendo las guías de MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) propuestas por Stroup *et al.*³⁶³

4.2.3.Métodos

Búsqueda sistemática

Se realizó una búsqueda sistemática en bases informatizadas incluyendo MEDLINE, entre 1966 y mayo del 2007, EMBASE, entre 1974 y mayo del 2007, CANCERLIT e ISI desde el inicio hasta mayo del 2007, tanto de artículos en inglés como en otros idiomas. Los resúmenes de los artículos se analizaron para excluir estudios irrelevantes. Los términos usados fueron: neoplasms[majr] AND human[mh]) OR ((oral OR mouth OR gingiva OR gingival OR tongue OR palate OR palatal OR buccal) AND (cancer* OR carcinoma* OR malignant* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*)) AND (late OR later OR delay) AND (diagnosis OR present OR detect). La bibliografía de los artículos recuperados se revisó para encontrar artículos que pudieran ser relevantes y se contactó con los autores, en los casos oportunos. Toda la búsqueda se llevó a cabo de forma independiente por dos clínicos y un epidemiólogo, y los resultados se fusionaron. De aquellos grupos de artículos que informan sobre diferentes aspectos de las mismas series de pacientes, sólo se tuvieron en cuenta las publicaciones más recientes.

Criterios de inclusión

Los estudios se incluían si:

- a) presentaban información original de estudios observacionales,
- b) incluían pacientes con diagnóstico patológico confirmado de carcinoma oral u orofaríngeo de células escamosas (COCE),
- c) el resultado estaba claramente definido como estadio de la enfermedad (TNM) clasificado de acuerdo con el *American Joint Committee on Cancer*,³⁶⁴
- d) la exposición de interés era el retraso diagnóstico total definido como el periodo de tiempo entre que el paciente se da cuenta de el primer síntoma y el diagnóstico definitivo y

Desarrollo de la investigación

e) informaban de riesgos relativos e intervalos de confianza al 95% o contenían información suficiente para calcularlos.

Análisis estadístico

El estadio de la enfermedad fue clasificado de acuerdo con el *American Joint Committee on Cancer*. Por interés estadístico los sujetos se agruparon en estadio temprano (T1 o T2 y N0) o estadio avanzado (T3, T4 o N>0).³²⁸

Los logaritmos ajustados de los riesgos relativos del estudio se ponderaron por la inversa de su varianza para calcular el riesgo relativo combinado y su intervalo de confianza del 95%. Se obtuvieron tanto el efecto combinado fijo como el aleatorio, pero se usó preferentemente el último cuando había heterogeneidad.

El modelo de efecto fijo asume que no hay varianza entre estudios, es decir, que los resultados de los estudios usados para el metaanálisis son homogéneos y su variación solo se debe a la selección de las muestras. El modelo de efecto aleatorio, en cambio, asume que el resultado del estudio es heterogéneo. El modelo de efecto aleatorio produce resultados combinados de naturaleza más imprecisa (con mayores intervalos de confianza). Para cuantificar esta heterogeneidad, se calculó la proporción de la variación total debida a la variación entre estudios (Ri estadístico).³⁶⁵

Para evaluar visualmente el sesgo de publicación, se usó un *funnel plot*. Como el *funnel plot* tiene ciertas limitaciones y solo es un método informal de detectar sesgos de publicación,³⁶⁶ se usó el test sugerido por Egger.³⁶⁷ Todos los análisis se realizaron con el programa HEPiMA, versión 2.1.3.³⁶⁸

4.2.4.Resultados

En el análisis se incluyeron nueve estudios que cumplían con los criterios de inclusión (Tabla 4) realizados en nueve países diferentes. Estos estudios (934 casos tempranos y 961 casos avanzados) se publicaron entre

Desarrollo de la investigación

1989 y 2005 (Tabla 4). Los riesgos relativos individuales y agrupados se muestran en la figura 7.

Cuando se compararon con la ausencia de retraso diagnóstico en cáncer oral, los efectos aleatorios combinados de OR de estadios avanzados de la enfermedad por retraso diagnóstico fue de 1,25 (IC 95%: 0,84 - 1,85). Usamos los efectos aleatorios porque la heterogeneidad del estudio era de moderada a grande ($R_i=0,70$). Los efectos fijos dieron un resultado de 1,32 (IC 95%: 1,07 - 1,62), que indica un aumento significativo del riesgo. El *funnel plot* (figura 8) no detecta evidencia de sesgo de publicación. Este resultado se confirmó con el test de asimetría de Egger, que arrojó un valor de $p=0,45$.

Si restringimos el análisis a la localización oral, el efecto aleatorio del OR combinado fue de 1,55 (IC 95%: 0,96 - 2,51), mientras los OR fijos fueron de 1,47 (95% CI: 1,09 - 1,99) con baja heterogeneidad (Tabla 5). Cuando estratificamos el análisis a la localización oral con un retraso mayor que un mes, el efecto aleatorio del OR combinado aumenta a 1,41 (IC 95%: 0,73 - 2,75) mientras el resultado de los efectos fijos fueron de 1,69 (IC 95%: 1,26 - 2,77).

Se compararon además los resultados combinados de los estudios: los estudios con un periodo de recogida de datos mayor de 10 años con una estimación combinada de los estudios con un periodo de recogida menor, los resultados en ambos estudios fueron similares (Tabla 5).

Estudio	País	Localización	Periodo de recogida	Rango de edad (años)	Hombres/ Mujeres	No retraso		Retraso		OR (IC 95%)
						No avanzado	Avanzado	No avanzado	Avanzado	
Guggenheimer <i>et al.</i> , 1989 ²⁶⁵	EE.UU.	Oral/ orofaríngeo	No disponible	No disponible	No disponible	38	23	54	19	0,58 (0,26-1,29)
Gorsky and Dayan, 1995 ²⁵⁶	Israel	Oral/ orofaríngeo	10 años	10-99	363/180	28	14	259	132	1,02 (0,50-2,11)
Allison <i>et al.</i> , 1998 ³¹³	Canada	Oral/ orofaríngeo	1995-1998	34-91	134/54	26	11	67	84	3,01 (1,86-4,89)
Kerdpon <i>et al.</i> , 2000 ³²⁴	Tailandia	Oral	1996-1998	32-93	117/44	20	21	42	78	1,78 (1,06-2,97)
Kantola <i>et al.</i> , 2001 ³³⁵	Finlandia	Lengua Oral/	1974-1994	26-85	34/41	25	24	6	20	3,47 (1,07-11,70)
Pitiphat <i>et al.</i> , 2002 ²⁵⁸	Grecia	orofaríngeo Oral/	1995-1998	26-91	65/40	29	13	38	15	0,88 (0,33-2,34)
Carvalho <i>et al.</i> , 2002 ³²⁷	Brasil	Oral/ orofaríngeo	1986-1989	15-82	363/54	28	87	78	224	0,87 (0,54-1,40)
Onizawa <i>et al.</i> , 2003 ²⁵⁵	Japon	Oral	1991-2000	33-96	100/52	35	39	41	32	0,70 (0,35-1,41)
Scott <i>et al.</i> , 2005 ³²⁶	R.U.	Oral	1992-2003	22-89	157/88	72	66	48	59	1,34 (0,88-2,26)

Tabla 4. Estudio específico de riesgos relativos (RR) y intervalos de confianza 95% (IC) del cancer orofaríngeo y el retraso diagnóstico

	Nº de estudios	OR Efectos fijos (95%IC)	OR Efectos aleatorizados(95%IC)	Ri*	Q Test p-value†
Todos los estudios	9	1,32 (1,07-1,62)	1,25 (0,84-1,85)	0,70	0,001
Sólo cáncer oral	5	1,47 (1,09-1,99)	1,55 (0,96-2,51)	0,55	0,08
Oral >1-mes	4	1,69 (1,26-2,77)	1,41 (0,73-2,75)	0,80	0,03
Estudios de alta calidad	6	1,40 (1,11-1,76)	1,31 (0,83-2,07)	0,74	0,002
Estudios de baja calidad	3	1,01 (0,62-1,65)	1,14 (0,48-2,74)	0,39	0,06
Seguimiento ≥ 10 años	6	1,40 (1,11-1,76)	1,31 (0,83-2,07)	0,74	0,002
Seguimiento ≤ 10 años	3	1,01 (0,62-1,65)	1,14 (0,48-2,74)	0,67	0,05
Otros factores evaluados	6	1,06 (0,83-1,35)	1,02 (0,72-1,43)	0,46	0,13
No evaluados otros factores	3	2,26 (1,54-3,32)	2,13 (0,97-4,67)	0,74	0,05
Estratificación por localización	5	1,51 (1,19-1,90)	1,47 (0,93-2,32)	0,73	0,008
No estratificación por localización	4	0,85 (0,55-1,31)	0,93 (0,49-1,79)	0,54	0,09

Proporción de la variación total debido a la varianza del estudio. Los valores elevados (>0,75) indican gran heterogeneidad entre los estudios; valores pequeños (<0,4) indican una falta de heterogeneidad.
 † Estadística de DerSimonian y Laird Q.

Tabla 5. Odds Ratio agrupados (RR) e intervalos de confianza 95% (IC) de tumores orofaríngeos y retraso diagnóstico.

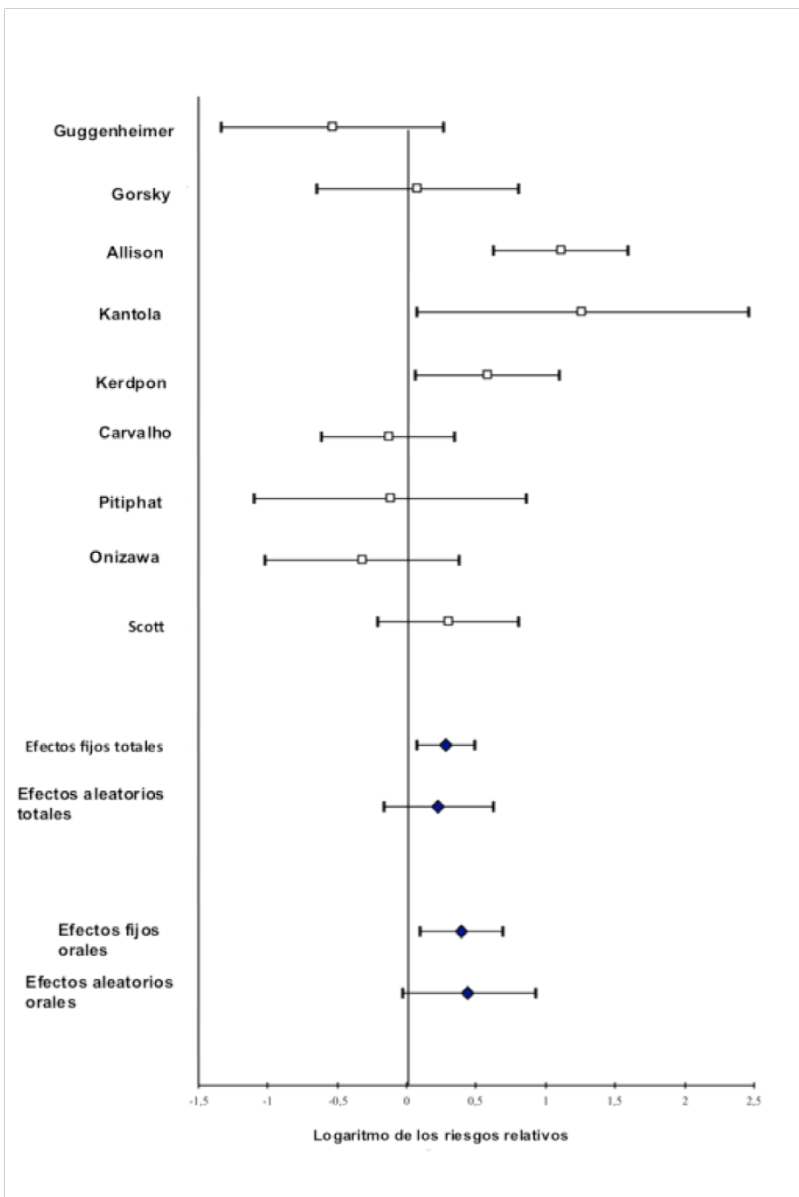


Figura 7: Forest plot de los estudios de retraso diagnóstico y estadio del cáncer orofaríngeo.

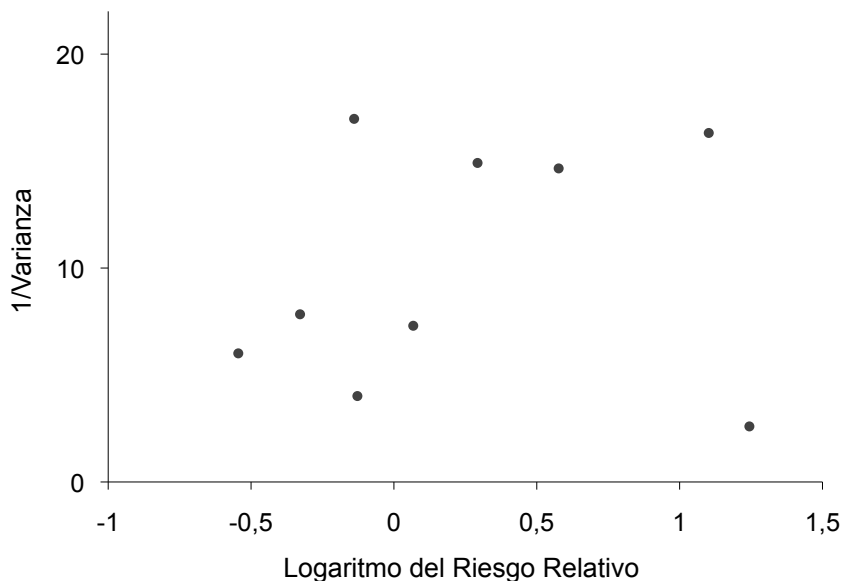


Figura 8: *Funnel plot* de los estudios de retraso diagnóstico y estadio de cáncer orofaríngeo.

4.2.5. Discusión

Los resultados de este metaanálisis muestran que el retraso diagnóstico es un factor de riesgo para la extensión tumoral. La asociación es más fuerte cuando el estudio se limita al cáncer oral, especialmente cuando el retraso es mayor de un mes. La mayor asociación del retraso diagnóstico y los estadios tumorales avanzados en el cáncer oral en comparación con cáncer faríngeo, probablemente es debido al hecho de que el cáncer de faringe metastatiza en estadios tempranos.³²⁶

No existe consenso sobre a partir de qué momento consideraremos retraso. Varios autores han usado la media o la mediana de la distribución de los tiempos para clasificar el retraso diagnóstico.^{255,312,314} La última se usa con

mayor frecuencia porque no se ve afectada por los valores extremos y las distribuciones normalmente tienen rangos muy amplios. Otros autores eligieron arbitrariamente un punto de corte (más de 30 días) para diferenciar entre casos con retraso o no retraso.^{258,313} El resultado del metaanálisis parece justificar esta última postura debido a la extensión tumoral y porque este intervalo permite un seguimiento entre 7 y 10 días, una segunda visita y biopsia, así como el tiempo que necesita el patólogo para reenviar el informe al dentista/médico.³¹⁴

Sin embargo, estos resultados pueden estar condicionados por el sesgo de memoria, cuando situaciones graves aumentan el recuerdo, por lo que puede aumentar artificialmente la fuerza de la relación. Por otro lado es posible que esta relación pueda quedar oculta porque ciertos tumores permanecen silentes durante las fases iniciales e inducen síntomas sólo cuando alcanzan una fase avanzada.³³⁰ En este sentido, el grado de crecimiento tumoral constituye un factor de confusión en el estudio de la relación entre el retraso diagnóstico y el estadio tumoral, de tal forma que pacientes con tumores agresivos y de peor pronóstico no suelen presentar retraso diagnóstico y los tumores con baja proliferación provocan un pronóstico bueno a pesar de un largo retraso diagnóstico.²⁵⁸

Esta circunstancia paradójica —cuando el retraso diagnóstico, el pronóstico y la extensión tumoral estaban inversamente relacionados— se ha demostrado previamente en el cáncer de mama, pulmón, cervix, colon, cáncer renal y de uretra, lo que parece sugerir que el estadio en el diagnóstico se ve afectado más por la biología del cáncer (crecimiento tumoral rápido) que por el retraso diagnóstico. Desafortunadamente, ninguno de los estudios incluido en nuestro metaanálisis tiene en cuenta la actividad proliferativa de tumor. En nuestro medio no es posible realizar estudios con diseños aleatorios por razones éticas, siendo únicamente posible la obtención de datos a partir de estudios observacionales. Los metaanálisis de estudios observacionales presentan desafíos particulares, debido a los sesgos inherentes en cada estudio individual. Los artículos publicados han empleado diferentes conceptos para clasificar el retraso diagnóstico; normalmente no incluyen estrategias para

mitigar el sesgo de memoria, el retraso se clasifica frecuentemente en categorías con insuficiente tamaño muestral y habitualmente incluyen localizaciones heterogéneas que introducen confusión en el análisis. Los estudios revisados no se estratificaron de acuerdo con una puntuación de calidad y este método da lugar a controversias en los metaanálisis de estudios observacionales.³¹¹

Otra limitación de los estudios de metaanálisis es el sesgo de publicación, definido como el hecho de que artículos cuyos resultados fueron negativos o contrarios a las teorías establecidas se publican con menos frecuencia;³³³ no obstante, el presente estudio parece estar libre de este tipo de sesgo.

4.2.6. Conclusiones y perspectivas

Como conclusión, la probabilidad de que los pacientes con retraso presenten un estadio tumoral avanzado en el diagnóstico es un 25% mayor que los pacientes sin retraso. Sin embargo, la calidad de los estudios analizados hace que los resultados obtenidos en este metaanálisis deban ser interpretados con cautela. De hecho, los estudios incluidos en este metaanálisis fueron esencialmente estudios transversales y su diseño estaba basado principalmente en muestreos de conveniencia.

Deberían llevarse a cabo intervenciones educativas en la población de riesgo, dentistas y médicos para obtener un diagnóstico definitivo del cáncer oral en menos de un mes desde que el paciente se da cuenta del primer síntoma. El acceso a la atención sanitaria y el modelo de sistema de salud en países concretos también es relevante, particularmente en el sistema de derivación.

Nuevos estudios con diseños y análisis epidemiológicos sólidos pueden arrojar más luz sobre la relación entre el retraso diagnóstico y los estadios de cáncer oral. Estos estudios deben tener un criterio estandarizado de naturaleza

Desarrollo de la investigación

prospectiva para medir el retraso diagnóstico y para minimizar el sesgo de memoria. Es importante que se tenga en cuenta la actividad proliferativa del tumor.

4.3. ¿Es la biología más relevante que el retraso diagnóstico en el cáncer oral?

4.3.1. Resumen

El estadio tumoral parece estar relacionado con la cronología del crecimiento del tumor y se ha usado como una variable del resultado (*outcome*) cuando se estudia el retraso diagnóstico en el cáncer oral. Sin embargo, el índice de crecimiento del tumor puede actuar como un factor de confusión.

El objetivo fue valorar si el retraso diagnóstico influye en la supervivencia cuando se tiene en cuenta la actividad proliferativa del tumor. El diseño de estudio fue observacional, retrospectivo.

Se utilizaron 63 casos de cáncer oral. Las variables tenidas en cuenta incluyeron la edad, el sexo, historial de consumo de tabaco, localización del tumor, estadio TNM, valor de Ki67 y retraso diagnóstico. La medida principal de resultado (*outcome*): la supervivencia del paciente.

Se encontraron diferencias significativas entre supervivientes y exitus en términos de estadio del tumor en el momento del diagnóstico (I-II vs. III-IV), género y valores de Ki-67. Cuando el análisis se ajustó para el estadio del tumor en el momento del diagnóstico (I-II vs. III-IV), la actividad proliferativa resultó ser un factor de pronóstico independiente para la supervivencia, mientras que el retraso diagnóstico no influyó en la supervivencia.

Estos resultados parecen indicar que la supervivencia al cáncer oral está más afectada por la biología del cáncer (el crecimiento rápido del tumor) que por el retraso diagnóstico.

4.3.2.Introducción

El cáncer oral es un problema de salud global con un cálculo estimado de 405.000 casos nuevos cada año, con un aumento de incidencia y mortalidad ³⁶³ sobre todo en ciertas partes de Europa (Francia, Hungría), sureste de Asia (Sri Lanka, Pakistan, Bangladesh, India) y Brasil.³⁶⁷

Aproximadamente un 66% de los cánceres orales se diagnostican en estadios avanzados (III o IV) con un valor bajo de supervivencia a 5 años (10 – 40%) según la localización del tumor.³⁰² Así, el cáncer oral tiene uno de los peores valores de supervivencia que sigue sin verse afectado a pesar de los avances terapéuticos recientes.

Variables como la edad, el género, el estado inmunológico o nutricional, el tamaño y la localización del tumor, el estadio de la enfermedad, la afectación de los ganglios, la expresión oncogénica, los marcadores de proliferación o el contenido de ADN se han evaluado como marcadores de pronóstico independientes del cáncer oral.³⁰³ Sin embargo, el estadio del tumor en el momento del diagnóstico es el factor más relevante para el pronóstico del paciente ²⁶⁶ y los estadios avanzados están con frecuencia relacionados con altos valores de mortalidad.³⁰⁶

El tamaño del tumor y la afectación de los ganglios parecen estar estrechamente relacionados con la cronología del crecimiento del tumor en el cáncer oral.³⁵⁷ Teniendo esto en cuenta, varios grupos de investigación han intentado probar que el retraso diagnóstico contribuye a la extensión de la enfermedad. Aunque esta relación se ha demostrado claramente para ciertos tumores,³⁵⁸ los resultados para el cáncer oral son equívocos.

Desarrollo de la investigación

Durante los años 70, se hizo hincapié en la relevancia del lapso de tiempo en el diagnóstico de cáncer oral.³¹⁷ Desde entonces varios grupos de investigación han estudiado el concepto de retraso en el diagnóstico del cáncer oral, pero han usado criterios heterogéneos.^{149,252,255,256,307,320,322,330,335,369}

La variable de resultado (*outcome*) más común que se ha tenido en cuenta al estudiar el impacto del retraso diagnóstico en el pronóstico del cáncer oral es el estadio de la enfermedad y sólo unos pocos estudios han investigado la relación entre el retraso diagnóstico y la supervivencia a esos tumores,^{149,312,314,326} pero ninguno de ellos ha considerado el grado de crecimiento del tumor como un factor de confusión que pudiera condicionar el estadio tumoral o la supervivencia a los tumores con diagnóstico tardío.

La aclaración de esta hipotética relación entre el retraso diagnóstico y el índice de supervivencia al cáncer oral puede condicionar las estrategias de detección precoz del cáncer oral, ya sea reforzando programas para disminuir el retraso diagnóstico, ya sea favoreciendo programas de detección de cáncer y precáncer oral. Por ello, la finalidad de este estudio es evaluar si el retraso diagnóstico influye en la supervivencia al cáncer oral cuando se tiene en cuenta la actividad proliferativa del tumor.

4.3.3. Material y métodos

Se estudiaron 63 casos incidentes consecutivos de carcinoma oral de células escamosas (COCE) primario entre diciembre de 1997 y marzo de 2002. Se obtuvo la aprobación del comité de ética hospitalario y los pacientes dieron el consentimiento tras ser debidamente informados de las posibles consecuencias antes de ser incluidos en el estudio.

Desarrollo de la investigación

Las localizaciones primarias del cáncer fueron: mucosa oral (n=16), encía superior e inferior (n=10), paladar duro (n=1), lengua (n=23) y suelo de la boca (n=13).

Descripción de las variables

Las variables que se tuvieron en cuenta incluyeron la edad, el género y el historial de consumo de tabaco. También se calculó el estadio del tumor en el momento del diagnóstico (temprano = tumor-ganglio-metástasis [TNM] estadio I o II; avanzado = [NM estadio III o IV)

Los estadios tempranos incluyen tumores de diferentes tamaños que no invaden estructuras adyacentes, sin metástasis en ganglios linfáticos o metástasis en un ganglio linfático homolateral ($\leq 3\text{cm}$) ni tampoco metástasis a distancia. Los estadios avanzados incluyen tumores que invaden estructuras adyacentes, por ejemplo por el hueso cortical, infiltración muscular de la lengua, seno maxilar y piel o un estadio más avanzado en cuanto a estatus ganglionar que un estadio temprano o metástasis a distancia.³⁷⁰

El intervalo de tiempo desde la fecha en la que el paciente aprecia signos o síntomas de cáncer hasta el diagnóstico histopatológico definitivo se define como el retraso diagnóstico total o intervalo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico (SDI).^{242,314}

Para establecer un método más objetivo en el retraso diagnóstico, se propuso la mediana del tiempo de diagnóstico total de los pacientes como punto de corte para distinguir entre casos de retraso y sin retraso. De este modo, los pacientes con retraso serían aquéllos cuyo retraso total estuviera más allá de la mediana de la distribución.^{328,330} Todos los pacientes registrados fueron distribuidos en dos grupos usando la mediana como punto de corte entre la primera mitad del tiempo de la distribución (sin retraso) y la segunda mitad (retraso).

Métodos patológicos

Los especímenes quirúrgicos se fijaron en formol neutro al 10% tamponado en fosfatos y las secciones, embebidas en parafina, se tiñeron con hematoxilina-eosina.

Los estudios inmunohistoquímicos se realizaron en secciones de parafina de 4 cm de grosor usando un segundo kit universal de detección de antígenos con un polímero de dextrano ligado a moléculas de peroxidasa (EnVision Peroxidase/DAB⁺; Dako, Glostrup, Dinamarca) para evitar malinterpretar la biotina endógena o la actividad similar a la biotina en el citoplasma de la célula o en los núcleos como tinto positivo, con 3,3-diaminobenzidina como cromógeno.

Se usó un anti-Ki-67 de anticuerpos primarios monoclonales que se encuentra en el mercado (solución clon MIB-1 al 1:200, baño agua de 20 minutos de pretratamiento, Dako, Glostrup, Dinamarca).

Solo la inmunoreactividad nuclear se consideró positiva para MIB-1 y el tinto equívoco se consideró negativo. El MIB-1 se marcó como un porcentaje continuo (índice MIB-1). Las muestras de control negativas, anticuerpos primarios, sustituyeron a las muestras de suero no inmunes. Como control positivo, se hicieron pruebas simultáneamente en un ganglio linfático. Las secciones se codificaron y mezclaron para asegurar un protocolo ciego. Se contaron cinco campos en una sección representativa para cada espécimen y se calculó la media de las puntuaciones. La ampliación fue de 400x. La fracción de células COCE que expresaban Ki-67 nuclear se evaluó en una escala de porcentaje continuo (0% a 100%)

Métodos estadísticos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media, desviación estándar, y las cualitativas como valor absoluto, porcentaje e intervalo de confianza al 95%.

Las medias se compararon con el test de Student o el test de Wilcoxon-Mann-Whitney después de evaluar su normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier. Aquellas variables que eran clínicamente relevantes o significativamente relacionadas con la mortalidad después del análisis univariante se incluyeron en un modelo de regresión multivariante de Cox.

4.3.4. Resultados

La media de edad de los pacientes considerados en el estudio fue de $61,8 \pm 12,2$ con un rango de 42 a 89 años. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 38,2 meses. La mortalidad durante el seguimiento fue de 57,1% (42,9% censuras). La mayoría de los participantes eran hombres (73,0%) y el 65,1% tenían historial de hábito tabáquico. El retraso diagnóstico mostró un valor medio de $3,6 \pm 3,4$ meses con una oscilación de 0,5 a 12 meses (mediana 1,5). La mayor parte de las lesiones presentaron un comportamiento macroscópico ulcerativo (67,9%), y fueron localizadas en la lengua (36,5%) y el suelo de la boca (20,6%). Más de un 54,8% de los pacientes padecían un estadio avanzado en el momento del diagnóstico. Se registraron recaídas tumorales en el 50,8% de los pacientes durante el periodo de seguimiento. El porcentaje medio de células teñidas positivamente a Ki-67 fue de $41,6 \pm 24,8$ (rango de 6 a 93) con una mediana de 39. La tabla 6 muestra una descripción de la muestra estudiada.

Desarrollo de la investigación

El análisis univariante permite establecer diferencias significativas entre supervivencia y exitus durante el periodo de seguimiento en términos de estadio del tumor en el momento del diagnóstico (I-II vs. II-IV), género, y valores de Ki-67. Por otro lado, no se pudieron identificar diferencias en edad, afectación ganglionar, duración del retraso diagnóstico, localización o comportamiento macroscópico de la lesión (Tabla 7). Los exitus mayoritariamente fueron hombres (83,3%) y presentaban una mayor extensión del tumor y actividad proliferativa (porcentaje medio de Ki-67: $45,7 \pm 25,4$ frente a $36,6 \pm 23,5$). El retraso diagnóstico fue ligeramente más corto en el grupo de exitus ($3,3 \pm 3,3$ vs. $3,9 \pm 3,5$ meses) pero esta diferencia no es estadísticamente significativa; además los pacientes en estadio avanzado (III-IV) también mostraban un menor retraso que los diagnosticados en estadios tempranos ($3,16$ vs. $4,07$; $p=0,33$).

El porcentaje de supervivencia después de 12 meses de seguimiento alcanzó un 81%, disminuyó al 61,9 % después de 24 meses y descendió al 25,9% después de 60 meses (5 años). La probabilidad de supervivencia está representada en la figura 9A. La probabilidad de supervivencia fue mayor en pacientes diagnosticados en estadios avanzados (figura 9B) y con baja actividad proliferativa (Ki-67) (fig. 9C). Sin embargo, el retraso diagnóstico no parece influir en la supervivencia al cáncer de una forma significativa (figura 9D). Incluso cuando fueron analizados individualmente el retraso diagnóstico de tumores con alta y baja actividad proliferativa no hubo influencia en las tasa de supervivencia (figuras 10A y 10B).

Cuando el análisis se ajustó al estadio del tumor en el momento del diagnóstico (I-II vs. III-IV), la actividad proliferativa (por encima y por debajo de la mediana de los valores de Ki-67) resultó ser un factor independiente para predecir la supervivencia. El estadio del tumor mostró una situación dudosa ($P=0,063$) y el retraso diagnóstico no influyó en la supervivencia (Tabla 8).

Desarrollo de la investigación

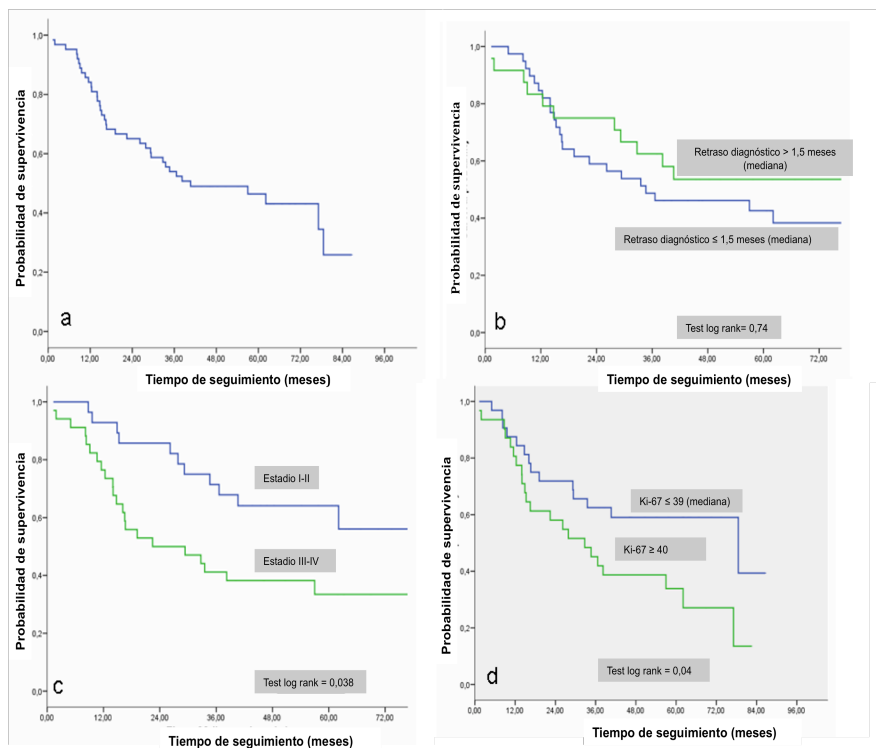


Figura 9. Curvas de supervivencia para los resultados de interes: **a.** Mortalidad total de la muestra; **b.** Curvas de supervivencia del retraso diagnóstico; **c.** Curva de supervivencia para el estadio tumoral; **d.** Curva de supervivencia de los valores de Ki-67.

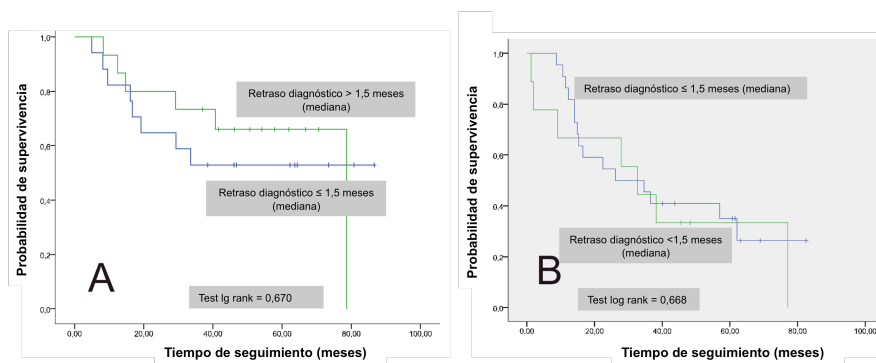


Figura 10. Supervivencia debida al retraso diagnóstico, **A.** Pacientes con Ki ≤ 39; **B.** Pacientes con Ki ≥ 40

4.3.5. Discusión

Desde el artículo de Shafer en 1975 en el que encontró un 14,8% de pacientes mal tratados o con retraso en una muestra de 779 carcinomas haciendo a dentistas, médicos y pacientes responsables por igual, varios artículos han responsabilizado del retraso en el diagnóstico del COCE sobre todo a los pacientes,^{258,311,322} a los clínicos (retraso profesional)^{149,252,256,330} o a ambos.^{255,328}

El retraso diagnóstico total se mide por el número de días que pasan desde que el paciente nota el primer signo y/o síntoma hasta el diagnóstico definitivo. Como ocurre en este estudio, varios autores han usado la mediana de la distribución de tiempos para clasificar el retraso diagnóstico,^{270,322,369,371} mientras otros grupos eligen un punto de corte arbitrario (más de 30 días) para diferenciar entre casos con retraso o sin retraso.^{255,312} Se han tenido en cuenta otros puntos de corte arbitrarios³³⁰ porque se asume que hay un mínimo de tiempo necesario para realizar un diagnóstico definitivo de una lesión sospechosa.

En este estudio, un 38,1% de la muestra presenta un retraso diagnóstico mayor de 1,5 meses. Un estudio hecho en Grecia informó de un 52% de los pacientes con más de 3 semanas de retraso³¹⁴ mientras que Jovanovic *et al.*²⁵⁸ informaron de una mediana de 1,5 meses en los Países Bajos. En Canadá e Italia se observaron una mediana de tiempo hasta el diagnóstico de 3 meses,^{258,322} mientras que en Dinamarca²⁷⁰ e Israel³⁷² era de 4 meses. Aunque los resultados del estudio son más favorables que los descritos en otras áreas geográficas, la proporción de pacientes con retraso en el diagnóstico definitivo sigue siendo alta.

Los intentos de demostrar una relación entre el retraso diagnóstico del cáncer oral y estadios avanzados en el momento del diagnóstico han mostrado resultados variables: algunos estudios

Desarrollo de la investigación

mantienen esta relación lógica^{149,256-258,311,335} mientras otros estudios no logran establecerla.^{330,327} La relación entre un retraso diagnóstico corto y una alta supervivencia es también controvertida.^{256,314,322} Estas discrepancias están probablemente relacionadas con una serie de limitaciones y errores metodológicos identificados en los estudios publicados hasta la fecha: el uso de diferentes conceptos para catalogar el retraso diagnóstico, el empleo de diseños retrospectivos sin estrategias para disminuir el sesgo de memoria de los pacientes, y la clasificación del retraso en categorías con insuficientes tamaños muestrales y, por ello, sujetas a clasificación errónea.^{149,312}

La importancia relativa del retraso diagnóstico en diferentes tumores de cabeza y cuello se ha demostrado recientemente: en el cáncer de lengua, el impacto del retraso en la supervivencia es insignificante y con frecuencia paradójica: retrasos cortos muestran una tendencia a tener problemas de supervivencia.²⁴² En este estudio, los pacientes diagnosticados en estadios avanzados (III-IV) demostraron retrasos diagnósticos más cortos que los diagnosticados en estadios tempranos. Este hallazgo se había explicado antes por las características biológicas de los tumores, sugiriendo que ciertos cánceres permanecen silentes durante los primeros estadios e inducen síntomas solo cuando alcanzan una fase avanzada.³²⁸

El antígeno nuclear humano Ki-67 se expresa durante las fases del ciclo celular G1, S, G2 y M, pero no está en la fase G0 inactiva.³¹¹ Por tanto, el anticuerpo generado contra el antígeno Ki-67 puede usarse como un método simple, rápido y fiable para la evaluación de la fracción de crecimiento de las poblaciones celulares neoplásicas.³⁷⁰

En esta serie la actividad proliferativa —medida como el porcentaje de células positivas al Ki-67— y el estadio del tumor ha demostrado ser un factor independiente para predecir la supervivencia del paciente, que no está influida por el retraso en el diagnóstico.

Desarrollo de la investigación

Estos resultados parecen confirmar la hipótesis previamente establecida de que el grado de crecimiento del tumor constituye un factor de confusión en el estudio de la relación entre el retraso diagnóstico y el estadio del tumor, de modo que los pacientes con tumores biológicamente muy agresivos y peor pronóstico con frecuencia no presentan retraso diagnóstico, y los tumores con una actividad proliferativa baja tienen un buen pronóstico a pesar de un largo retraso diagnóstico.³²⁶

Esta paradoja, cuando el retraso diagnóstico no está relacionado con la extensión y el pronóstico del tumor, ha sido demostrada para los cánceres de mama, cérvix, pulmón, colon, riñón y uretra; y parece indicar que la supervivencia está más afectada por la biología del cáncer (crecimiento rápido del tumor) que por el retraso diagnóstico.³⁷³

Por ello, la rapidez en obtener el diagnóstico no garantiza un tumor en estadio temprano; así, las estrategias de un chequeo oportunista para el cáncer oral y precáncer en pacientes asintomáticos, en poblaciones de riesgo deberían reforzarse, aunque el retraso en el diagnóstico de cáncer se considere universalmente inaceptable.⁵⁹

Se concluye que el retraso diagnóstico no está relacionado ni con estadios avanzados de la enfermedad ni con la supervivencia del cáncer oral y, por lo tanto, para lograr un diagnóstico precoz del cáncer oral se debería dar prioridad a programas de chequeo diseñados para detectar la enfermedad en fases asintomáticas.

Desarrollo de la investigación

Variable	Media	DE*	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad	61,8	12,2	61,5	42	89
Seguimiento en meses	38,58	24,02	38,23	1,3	86,59
Ki-67 (%)	41,6	24,8	39	6	93
	n	%	IC 95%		
Ki-67 (%)					
≤39 (mediana)	32	50,8	38,0-63,5		
40+	31	49,2	36,5-51,2		
Retraso diagnóstico					
≤1,5 meses	39	61,9	48,8-73,6		
>1,5 meses	24	38,1	26,4-51,2		
Sexo					
Hombre	46	73,0	60,0-83,1		
Mujer	17	27,0	16,9-38,9		
Hábito tabáquico					
Fumador actual	29	46,0	33,6-59,0		
Exfumador	12	19,0	10,6-31,3		
No fumador	22	34,9	23,6-48,1		
Recidiva	32	50,8	38,0-63,5		
Exitus	36	57,1	44,1-69,3		
TNM					
estadio I	9	14,3	7,1-25,9		
estadio II	20	31,7	21,0-44,8		
estadio III	10	15,9	8,3-27,7		
estadio IV	24	38,1	26,4-51,2		
estadios I y II	29	46,0	33,6-59,0		
estadios III y IV	34	54,0	41,0-66,4		
Estado ganglionar					
No afectado	44	69,8%	56,8-80,4		
Afectado	19	30,2%	19,6-43,2		
Características					
Macroscópicas					
Exofítica	11	20,8%	9,4-29,5		
Ulcerada	36	67,9%	44,1-69,3		
Mixta	6	11,3%	3,9-20,2		
Localización tumoral					
Lengua	23	36,5%	25,0-49,6		
Suelo de boca	13	20,6%	11,8-33,0		
Otras	27	42,9%	30,7-55,9		

*: Desviación estándar

Tabla 6: Características de los casos e intervalo desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico.

Desarrollo de la investigación

Variables	Supervivientes		Exitus		p	X ²	p	OR	OR IC 95%
	Media	DS*	Media	DS*					
Edad	60,24	12,4	63,0	12,1	0,38				
Ki-67 (%)	36,3	23,5	45,7	25,4	0,14				
Retraso diagnóstico (meses)	3,9	3,5	3,3	3,3	0,40				
Estadio	N	%	N	%	X²	p	OR	OR IC 95%	
I	5	18,5%	3	8,6%	4,3	0,23	2,80	0,99-7,87	
II	11	40,7%	9	25,7%					
III	4	14,8%	6	17,1%					
IV	7	25,9%	17	48,6%					
I – II	16	59,3%	12	34,3%	3,8	0,05			
III – IV	11	40,7%	23	65,7%					
Estadio ganglionar					1,4	0,24	1,97	0,64-6,15	
No afectado	21	77,8%	23	63,9%					
Afectado	6	22,2%	13	36,1%					
Sexo					4,5	0,033	3,44	1,1-11,02	
Hombre	16	59,3%	30	83,3%					
Mujer	11	40,7%	6	16,7%					
Ki-67					4,7	0,029	3,14	1,11-8,92	
≤39 (media)	18	66,7%	14	38,9%					
40 +	9	33,3%	22	61,1%					
Retraso diagnóstico					0,14	0,71	0,82	0,29-2,29	
≤1.5 meses	16	59,3%	23	63,9%					
>1.5 meses	11	40,7%	13	36,1%					
Localización tumoral					2,8	0,41			
Lengua	10	37,0%	13	36,1%					
Suelo de boca	8	29,6%	5	13,9%					
Otros	9	33,3%	18	50,0%					
Estadio ganglionar					1,41	0,23	1,97	0,64-6,15	
No afectado	21	77,8%	23	63,9%					
Afectado	6	22,2%	13	36,1%					
Patrón macroscópico					2,3	0,13	2,8	0,72-11,30	
Exofítico	7	30,4%	4	13,3%					
Ulcerado-	16	69,6%	26	86,7%					
Mixto									

Tabla 7: Distribución de las variables de acuerdo a la condición de los pacientes durante el seguimiento.

Desarrollo de la investigación

Variable	B	Error estándar	P	RR	IC 95%
Retraso diagnóstico	0,023	0,059	0,692	1,024	0,912 – 1,149
Estadio tumoral (I, II vs III, IV)	0,683	0,368	0,063	1,980	0,963 – 4,072
Ki-67 puntuación (%) (≤39 vs 40+)	0,722	0,361	0,046	2,059	1,014 – 4,178

Abreviaturas: B: coeficiente de regresión; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza

Tabla 8: Modelo de regresión de Cox para predecir la supervivencia ajustada por retraso diagnóstico, estadio tumoral y puntuación de Ki-67.

5. SUMARIO DE RESULTADOS

5. Sumario de resultados

La importancia del cáncer oral, en tanto que problema de salud pública, deriva de su creciente incidencia, sus altas tasas de mortalidad y las importantes consecuencias individuales y sociales de los tratamientos que se aplican.

Existe un acuerdo general en la literatura sobre la teoría de que la detección precoz de esta patología tendría un impacto fundamental en la supervivencia y demás factores relativos a esta neoplasia. El retraso diagnóstico del cáncer oral es un fenómeno complejo, con un número variable de actores que influyen en su desarrollo. Esta complejidad ha favorecido abordajes diferentes por distintos grupos de investigación, con la consiguiente heterogeneidad de criterios y ausencia de consenso que, a la postre, constituyen una dificultad añadida para el estudio del problema.

Los primeros trabajos sobre el tema (en la década de los 70 del siglo pasado) identificaban dos puntos temporales principales: 1) desde la aparición de los primeros síntomas hasta la demanda de atención sanitaria y 2) desde el contacto con el clínico hasta la obtención del diagnóstico final. Estos hitos temporales se mantienen en la actualidad -si bien con matizaciones-, habiendo sido segmentados en función de los objetivos de cada grupo de trabajo.

Un problema adicional lo constituye la definición de retraso diagnóstico: mientras algunos autores consideran la mediana o la media de las distribuciones de tiempos de sus muestras como el punto a partir del cual un paciente ha sido diagnosticado con retraso, otros escogen un punto temporal arbitrario en función de distintos criterios.

Sumario de resultados

El estudio del retraso diagnóstico lleva implícito el análisis de sus causas, siendo atribuido inicialmente a pacientes y clínicos de forma igualitaria. Sin embargo informes más recientes conceden más relevancia a los factores relacionados con el paciente, abogando por campañas de concienciación para favorecer el diagnóstico precoz del cáncer oral. Existe además un tercer factor en discordia, cuya relevancia no debe ser infravalorada: la accesibilidad al sistema sanitario; sea ésta debida a razones geográficas o socioeconómicas.

Entre los motivos que hacen que los clínicos incurran en retraso diagnóstico se incluye la interpretación que hacen de los signos y síntomas del paciente y la relevancia concedida a su historia social, las experiencias previas del paciente, la formación del clínico y su índice de sospecha, sus conocimientos sobre la enfermedad, la distancia al centro de referencia o incluso la existencia de un conflicto de responsabilidades sobre el paciente cuando sobre él confluyen distintas patologías tratadas por diferentes facultativos.

La importancia del retraso diagnóstico estriba en la influencia que éste pudiera tener en el progreso de la enfermedad. Si bien se ha podido demostrar una relación concluyente entre retraso diagnóstico y extensión de la enfermedad para ciertos tumores, no ha podido ser así en el caso del cáncer oral quizá debido a la heterogeneidad y a las debilidades metodológicas de los estudios publicados hasta la fecha. Estos inconvenientes se han intentado soslayar acudiendo a herramientas meta-analíticas aplicadas sobre los estudios metodológicamente sólidos que sobre el tema han podido ser recuperados. Globalmente, los estimadores de efectos fijos en el metanálisis que se presenta mostraron una asociación significativa entre retraso y estadio, que no pudo ser alcanzada por los estimadores de efectos aleatorios aunque mostraron una clara tendencia en la misma dirección (quizá debido al reducido número de estudios disponibles y a la heterogeneidad de los riesgos relativos en cada uno de ellos). Cuando los estudios se analizaron en

Sumario de resultados

función de su calidad, los trabajos considerados como de menor calidad no mostraron efecto alguno debido al retraso diagnóstico, mientras que los de mayor calidad arrojaron un sustancial aumento del riesgo de presentar estadios avanzados para aquellos tumores que habían sido diagnosticados tardíamente. Es más, cuanto más largo resultó ser el período de seguimiento de los pacientes, más aumentó el riesgo.

Cabe la posibilidad, sin embargo, de que la extensión de la enfermedad no sea un fenómeno que ocurra a velocidad constante o incluso que ésta varíe en función de características propias no ya de cada paciente, sino de cada tumor; lo que condicionaría la supervivencia y relativizaría el papel del retraso diagnóstico en la supervivencia al cáncer oral. Para investigar este extremo, se ha realizado un estudio de la proliferación tumoral en una muestra de 63 pacientes consecutivos diagnosticados en Servicio de Cirugía Máxilofacial del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Como marcador de proliferación se empleó el antígeno nuclear Ki-67, que se expresa durante las fases G_{1_1} , S, G_2 y M del ciclo celular, pero que está ausente en la fase quiescente G_0 de modo que es posible emplear un anticuerpo anti-Ki-67 para evaluar la fracción en crecimiento de poblaciones celulares. Bajo esta premisa, el análisis univariante permitió establecer diferencias significativas entre supervivientes y exitus en términos de estadio tumoral en el momento del diagnóstico y en la valoración del Ki-67. El grupo de exitus mostró significativamente más actividad proliferativa (Ki-67) y mayor extensión tumoral, al igual que menor retraso diagnóstico –aunque sin alcanzar significación-. Incluso cuando los tumores con mayor y menor actividad proliferativa fueron analizados individualmente, el retraso diagnóstico no condicionó la supervivencia. Al ajustar el análisis de supervivencia por estadio en el momento del diagnóstico, la actividad proliferativa (empleando la mediana de su distribución como punto de corte), resultó ser un factor pronóstico independiente para la supervivencia, junto con el estadio tumoral; sin embargo el retraso diagnóstico no influyó en la supervivencia.

6. DISCUSIÓN GENERAL

6. Discusión general

La detección precoz del cáncer oral es la piedra angular de todo intento por mejorar la supervivencia y reducir el retraso diagnóstico; tan frecuentemente asociado a estadios avanzados que a su vez implican mal pronóstico y mortalidad elevada.

La asociación directa entre el retraso diagnóstico y la extensión de la enfermedad en el caso del carcinoma oral de células escamosas ha sido objeto de estudio por distintos grupos de investigación, pero con resultados no concluyentes –a diferencia de lo que ocurre en otros tumores- probablemente debido a lo heterogéneo de los criterios empleados para definir el concepto de retraso diagnóstico. Hoy en día el retraso diagnóstico se entiende mayoritariamente categorizado como a) *retraso atribuible al paciente*: el periodo comprendido desde el momento en que el paciente nota por primera vez un síntoma y consulta con un profesional sanitario por motivo de ese síntoma; b) *retraso de programación*: período transcurrido desde el momento en que el paciente solicita la cita hasta que es recibido por el clínico; y c) *retraso atribuible al profesional*: o tiempo transcurrido desde la primera consulta con el clínico hasta la obtención del diagnóstico histopatológico. El conjunto de estos segmentos temporales se denomina *retraso diagnóstico total* y su cuantificación tampoco está exenta de discusión a la hora de definir en qué casos ha ocurrido un retraso en el diagnóstico y en cuáles no ha sido así. Muchos autores emplean la mediana de la distribución de los tiempos transcurridos hasta el diagnóstico en sus series de casos como punto de corte (al igual que se ha hecho en los estudios que se presentan en esta tesis); este estadístico disminuye el peso de los valores extremos de la distribución –algo importante, pues estas distribuciones suelen tener rangos muy amplios-, lo que la hace más apropiada que otros indicadores (ej.: media), a la vez que incorpora la influencia que sobre la serie de casos pudieran tener elementos del medio (ej.: acceso al sistema

Discusión general

sanitario), lo que en ciertos entornos geográficos o socioeconómicos podría constituir una desventaja frente a la elección de un punto temporal arbitrario a partir del cual se consideraría que existe un diagnóstico tardío. Entre los que abogan por la elección de un punto temporal arbitrario se ha propuesto un plazo de 30 días como criterio más aceptado, aunque otros autores sugieren que 21 días sería más adecuado pues éste sería el tiempo mínimo necesario para obtener un diagnóstico de seguridad (15 días para evaluar el progreso de la lesión y siete para permitir el diagnóstico anátomo-patológico).

La serie de casos analizada en esta tesis muestra que un 38,1% de los pacientes sufrieron retraso en el diagnóstico (por encima de la mediana de la distribución de tiempos, que resultó ser de 1,5 meses). Si bien estos resultados se comparan favorablemente con los obtenidos en otros países de nuestro entorno, la proporción de pacientes con un diagnóstico demorado debe considerarse como alta.

La ya mencionada heterogeneidad en la definición e interpretación del concepto de retraso diagnóstico en la literatura, unida al hecho de que mientras ciertos autores encuentran una clara relación entre el retraso en el diagnóstico del cáncer oral y su extensión, otros grupos de investigación no logren identificar relación alguna; hacen necesario el recurso a herramientas meta-analíticas para poder alcanzar una correcta interpretación de la información disponible en la literatura científica.

Los resultados del meta-análisis realizado para contribuir a clarificar esta cuestión muestran que el retraso diagnóstico es un factor de riesgo de extensión tumoral, reforzándose esta asociación cuando la demora diagnóstica sobrepasa los 30 días. Los resultados aparentemente contradictorios hallados para los tumores de asiento faríngeo podrían ser explicados por el hecho constatado de que en estas localizaciones las neoplasias metastatizan en estadios tempranos. Los hallazgos obtenidos

Discusión general

en el meta-análisis parecen también apoyar la elección de los 30 días propuestos por algunos autores como punto de corte temporal arbitrario para considerar un diagnóstico como demorado.

Si bien el meta-análisis es una herramienta sólida para obtener resultados de calidad a partir de los estudios disponibles, no está exenta de sesgos. En el presente caso el más evidente podría ser el sesgo de memoria, puesto que situaciones dolorosas se recuerdan con mayor intensidad, aumentando artificialmente de este modo la fuerza de la asociación. Otro posible sesgo es que existen ciertos cánceres que permanecen silentes durante los estadios iniciales e inducen sintomatología sólo cuando alcanzan fases avanzadas; en estas situaciones la tasa de crecimiento tumoral ejercería el papel de factor de confusión en la relación entre retraso diagnóstico y estadio tumoral, puesto que los pacientes con tumores más agresivos y peor pronóstico no presentarían retraso diagnóstico, algo que sí ocurriría con los tumores menos proliferativos –y con mejor pronóstico- que mostrarían mayores demoras diagnósticas. Esta situación paradójica ya ha sido descrita para algunos cánceres (ej.: pulmón, colon, riñón o uretra), y representa un cuadro donde el estadio en el momento del diagnóstico está más condicionado por la biología tumoral que por el retraso en el diagnóstico. La respuesta a la relación entre retraso diagnóstico y estadio (y por ende supervivencia) condicionará la lucha contra la enfermedad, bien potenciando los programas para disminuir el retraso en el diagnóstico, o bien favoreciendo las estrategias de cribado de la enfermedad. Para contribuir a la resolución de esta posible paradoja, se realizó un estudio dirigido a analizar la influencia del retraso diagnóstico en la supervivencia al cáncer oral, considerando a un tiempo la actividad proliferativa tumoral cuantificada mediante los valores de Ki-67 determinados mediante anticuerpos monoclonales primarios.

La influencia del retraso diagnóstico en la supervivencia a cánceres de cabeza y cuello ha sido objeto de estudio reciente,

Discusión general

demostrándose que el impacto del retraso diagnóstico en tumores de asiento lingual es mínimo y frecuentemente contrario: los tumores con retrasos menores evidenciaron una tendencia a menor supervivencia. Los resultados del estudio presentado mostraron que los pacientes diagnosticados en estadios avanzados (III-IV) sufrieron menor retraso diagnóstico que los diagnosticados en estadios precoces; confirmando así la hipótesis de que la tasa de crecimiento tumoral es un factor de confusión en el estudio de la relación entre demora diagnóstica y estadio tumoral, de modo que la rapidez en obtener un diagnóstico no garantiza la identificación de un tumor en estadios iniciales. En este sentido, sería deseable la potenciación de estrategias de cribado oportunista de cánceres y precánceres asintomáticos en sujetos de riesgo.

Se ha de mencionar también que los resultados obtenidos en el estudio que se presenta -que muestran que la actividad proliferativa del tumor (determinada en términos de porcentaje de células Ki-67-positivas) tiene capacidad pronóstica independiente en la supervivencia a la enfermedad, no influenciada por la demora en el diagnóstico- pueden verse condicionados por la heterogeneidad tumoral pues al haberse realizado un estudio inmunohistoquímico, se han valorado únicamente un limitado número de campos bajo microscopía óptica, lo que podría haber introducido un sesgo, particularmente en los casos de tumores grandes, que podría ser solventado en estudios futuros empleando análisis cuantitativos (ej.: citometría de flujo de mayores muestras tumorales).

A la vista del estado de la cuestión y de las aportaciones realizadas en los trabajos que se recogen en esta tesis, existen algunos campos donde se echan en falta contribuciones que podrían allanar el camino para la obtención de información relevante, mejorar el aprovechamiento de la existente y, a la postre, mejorar la supervivencia. En este sentido se sugiere el establecimiento de un consenso en la definición y categorización del retraso diagnóstico entre los expertos reconocidos en la materia empleando una metodología tipo Delphi. Sería

Discusión general

deseable también la realización de estudios meta-analíticos orientados hacia las implicaciones del retraso diagnóstico en la supervivencia tumoral. Desde el punto de vista biológico, el paso obvio sería el análisis de diferentes aspectos de la biología tumoral (proliferación, apoptosis, capacidad metastatizante, etc.) que permitan controlar el impacto de la demora diagnóstica en la supervivencia a la enfermedad. En base a estos futuros hallazgos y a los resultados disponibles se propondrían nuevas estrategias de prevención encaminadas a disminuir el retraso diagnóstico, y con ellas a mejorar la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes.

7. CONCLUSIONES

7. Conclusiones

1.- Se ha identificado una ausencia de criterios y heterogeneidad en la manera de medir el retraso en el diagnóstico del cáncer oral. El paciente, los sistemas de salud y el personal sanitario son potenciales generadores de demora diagnóstica.

2.- Los retrasos en el diagnóstico de los carcinomas orales condicionan una mayor extensión del tumor determinada en el momento del diagnóstico. Específicamente demoras superiores a 30 días influyen significativamente en el diagnóstico de estadios tumorales avanzados de la enfermedad.

3.- La biología tumoral se comporta como un factor pronóstico independiente en la supervivencia al cáncer oral. La consideración de esta variable ha demostrado mayor relevancia en la supervivencia al tumor que la demora en el diagnóstico.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. Facts and figures of cancer in the European Community. 1993.
2. Vázquez Mahía I. Factores pronósticos epidemiológicos, clínico-patológicos, y terapéuticos del carcinoma epidermoide oral. Estudio de recidiva. Tesis doctoral. 2006
3. Vera Sempere F, Navarro Hervás M. Sobreexposición del gen supresor p53 en el cáncer oral. *Medicina Oral*. 1997;2:283-96.
4. Pindborg J. *Oral cancer and precancer*. J Wringht & Sons; Bristol: 1980.
5. Cann CI, Fried MP, Rothman KJ. Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1985;18:367-88.
6. Shah J. *Cirugía Oncológica de cabeza y cuello*. 3ª Ed. Mosby; España. 2004.
7. García F, García-Rozado Á, Cebrián JL, Monje F. Oncología de cabeza y cuello. En: *Protocolos Clínicos de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2006:433.
8. Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *International Journal of Cancer. Journal International du Cancer*. 1988;41:184-97.

Bibliografia

9. Szpak CA, Stone MJ, Frenkel EP. Some observations concerning the demographic and geographic incidence of carcinoma of the lip and buccal cavity. *Cancer*. 1977;40:343-8.
10. Cutler S, Young J. Third national cancer survey: incidence data. 1975.
11. Freni SC. Long-term trends in the incidence rates of upper digestive tract cancer in the Netherlands Antilles. *Cancer*. 1984;53:1618-24.
12. Robertson AG, McGregor IA, Flatman GE, Soutar D, Boyle P. The role of radical surgery and post-operative radiotherapy in the management of intra-oral carcinoma. *British Journal of Plastic Surgery*. 1985;38:314-20.
13. Møller H. Changing incidence of cancer of the tongue, oral cavity, and pharynx in Denmark. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1989;18:224-9.
14. Hindle I, Downer MC, Speight PM. Necessity for prevention strategies in oral cancer. *The Lancet*. 1994;343:178-9.
15. Boyle P, Macfarlane GJ, Scully C. Oral cancer: necessity for prevention strategies. *The Lancet*. 1993;342:1129.
16. Macfarlane GJ, Boyle P, Scully C. Oral cancer in Scotland: changing incidence and mortality. *British Medical Journal*. 1992;305:1121-3.
17. Fowler GG, Reade PC, Radden BG. Intraoral cancer in Victoria. *The Medical Journal of Australia*. 1980;2:20-2.
18. Binnie WH, Rankin KV. Epidemiological and diagnostic aspects of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology*. 1984;13:333-41.

Bibliografía

19. Jemal A, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics. *World*. 2011;00:1-22.
20. Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Bosetti C, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C. The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. *International Journal of Cancer. Journal International du Cancer*. 2010;127:160-71
21. Mayne S, Morse D, Winn D. Cancers of the oral cavity and pharynx. In: Schottenfeld D, Fraumeni JJ, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2006:674-696.
22. DeLancey JOL, Thun MJ, Jemal A, Ward EM. Recent trends in Black-White disparities in cancer mortality. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2008;17:2908-12.
23. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199:1263-9.
24. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The Lancet Oncology*. 2010;11:781-9.
25. Hindle I, Nally F. Oral cancer: a comparative study between 1962-67 and 1980-84 in England and Wales. *British Dental Journal*. 1991;170:15-20.
26. Cabanes-Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abenteo G. *La situación del cáncer en España 1975-2006*. Madrid; 2009.
27. Ministerio De Sanidad y Consumo. *Cáncer en España*. 1993.

Bibliografía

28. International Agency for Research on Cancer. European Network of Cancer Registers. 2008.

29. Binnie WH, Rankin KV, Mackenzie IC. Etiology of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology*. 1983;12:11-29.

30. Wynder EL, Bross IJ, Feldman RM. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer*. 1957;10:1300-23.

31. McGregor GI, Davis N, Robins RE. Squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral cavity in patients under 40 years of age. *American Journal of Surgery*. 1983;146:88-92.

32. Byers RM. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age. *American Journal of Surgery*. 1975;130:475-8.

33. Son YH, Kapp DS. Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population. Review of literature and experience at Yale. *Cancer*. 1985;55:441-4.

34. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya S. Factors associated with delay in presentation among younger patients with oral cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2004;97:707-13.

35. Mendelsohn G. Multiple tumors in a renal transplant recipient. *The Johns Hopkins Medical Journal*. 1976;139:253-6.

36. Lee YW, Gisser SD. Squamous cell carcinoma of the tongue in a nine year renal transplant survivor: a case report with a discussion of the risk of development of epithelial carcinomas in renal transplant survivors. *Cancer*. 1978;41:1-6.

Bibliografía

37. Instituto de Salud Carlos III. Cáncer en cifras. 2009.
38. López-Cedrún J. Evaluación pronóstica del carcinoma escamoso avanzado de lengua y suelo de boca. Tesis doctoral 1993.
39. Keane WM, Atkins JP, Wetmore R, Vidas M. Epidemiology of head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 1981;91:2037-45.
40. Vogler WR, Lloyd JW, Milmore BK. A retrospective study of etiological factors in cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Cancer*. 1962;15:246-58.
41. Stockwell HG, Lyman GH. Impact of smoking and smokeless tobacco on the risk of cancer of the head and neck. *Head & Neck Surgery*. 1986;9:104-10.
42. Rothman KJ. Epidemiology of head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 1978;88:435-8.
43. Schmidt W, Popham RE. The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. *Cancer*. 1981;47:1031-41.
44. Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *Journal of Chronic Diseases*. 1972;25:711-6.
45. Thumfart W, Weidenbecher M, Waller G, Pesch HG. Chronic mechanical trauma in the aetiology of oro-pharyngeal carcinoma. *Journal of Maxillofacial Surgery*. 1978;6:217-21.

Bibliografía

46. Shillitoe EJ, Greenspan D, Greenspan JS, Silverman S. Five-year survival of patients with oral cancer and its association with antibody to herpes simplex virus. *Cancer*. 1986;58:2256-9.
47. Tylor M, Olofsson J, Ledin T, Brunk U, Klintonberg C. Squamous cell carcinoma of the oral cavity. A review of 176 cases with application of malignancy grading and DNA measurements. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 1990;15:235-52.
48. Neville B, Damm D, Allen C. *Oral and Maxillofacial Pathology*. (Saunders WC, ed.). Pennsylvania; 1995.
49. Kim J, Shin D, El-Naggar A, Lee JS, Corrales C, Lippman SM, Hong WK, Hittelman WN. Chromosome polysomy and histological characteristics in oral premalignant lesions. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*. 2001;10:319-25.
50. Joseph BK. Oral cancer: prevention and detection. *Medical Principles and Practice* 2002;11 Suppl 1:32-5.
51. Chimenos-Küstner E, Font-Costa I, López-López J. Oral cancer risk and molecular markers. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2004;9:381-4; 377-80.
52. Werkmeister R, Brandt B, Joos U. Clinical relevance of erbB-1 and -2 oncogenes in oral carcinomas. *Oral Oncology*. 2000;36:100-5.
53. Vicente JC de, Esteban I, Germanà P, Germanà A, Vega JA. Expression of ErbB-3 and ErbB-4 protooncogene proteins in oral squamous cell carcinoma: a pilot study. *Medicina Oral*. 2003;8:374-81.

Bibliografía

54. Whyte DA, Broton CE, Shillitoe EJ. The unexplained survival of cells in oral cancer: what is the role of p53? *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2002;31:125-33.
55. Schliephake H. Prognostic relevance of molecular markers of oral cancer-a review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;32:233-45.
56. Mineta H, Miura K, Takebayashi S, Ueda Y, Misawa K, Harada H, Wennerberg J, Dictor M. Cyclin D1 overexpression correlates with poor prognosis in patients with tongue squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2000;36:194-8.
57. Koontongkaew S, Chareonkitkajorn L, Chanvitan A, Leelakriangsak M, Amornphimoltham P. Alterations of p53, pRb, cyclin D(1) and cdk4 in human oral and pharyngeal squamous cell carcinomas. *Oral Oncology*. 2000;36:334-9.
58. Lo Muzio L, Pannone G, Staibano S, Mignogna MD, Rubini C, Marigliò MA, Procaccini M, Ferrari F, De Rosa G, Altieri DC. p120(cat) Delocalization in cell lines of oral cancer. *Oral Oncology*. 2002;38:64-72.
59. Tumuluri V, Thomas GA, Fraser IS. Analysis of the Ki-67 antigen at the invasive tumour front of human oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2002;31:598-604.
60. Dissanayake U, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Comparison of cell proliferation in the centre and advancing fronts of oral squamous cell carcinomas using Ki-67 index. *Cell Proliferation*. 2003;36:255-64.
61. González-Moles MA, Bravo M, Ruiz-Avila I, Acebal F, Gil-Montoya JA, Brener S, Esteban F. Ki-67 expression in non-tumour epithelium adjacent

Bibliografía

to oral cancer as risk marker for multiple oral tumours. *Oral Diseases*. 2010;16:68-75.

62. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of Cellular Physiology*. 2000;182:311-22.

63. Han U, Can OI, Han S, Kayhan B, Onal BU. Expressions of p53, VEGF C, p21: could they be used in preoperative evaluation of lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma? *Diseases of the Esophagus*. 2007;20:379-85.

64. Noguchi M, Maezawa N, Nakanishi Y, Matsuno Y, Shimosato Y, Hirohashi S. Application of the p53 gene mutation pattern for differential diagnosis of primary versus metastatic lung carcinomas. *Diagnostic Molecular Pathology : the American Journal of Surgical Pathology, part B*. 1993;2:29-35.

65. Myoung H, Kim M-J, Lee J-H, Ok YJ, Paeng JY, Yun PY. Correlation of proliferative markers (Ki-67 and PCNA) with survival and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma: a clinical and histopathological analysis of 113 patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;35:1005-10.

66. Iamaroon A, Khemaleelakul U, Pongsiriwet S, Pintong J. Co-expression of p53 and Ki67 and lack of EBV expression in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2004;33:30-6.

67. Lavertu P, Adelstein DJ, Myles J, Secic M. P53 and Ki-67 as outcome predictors for advanced squamous cell cancers of the head and neck treated with chemoradiotherapy. *The Laryngoscope*. 2001;111:1878-92.

Bibliografía

68. Cano L, ÁlvarezA G, Valencia W, Ramírez J, Prada C. Análisis del marcador tisular AgNOR en leucoplasia y carcinoma escamocelular oral. *Medicina Oral*. 2002;7:15-25.
69. Fang L, Hu Q, Hua Z, Li S, Dong W. Growth inhibition of a tongue squamous cell carcinoma cell line (Tca8113) in vitro and in vivo via siRNA-mediated down-regulation of *skp2*. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;37:847-52.
70. Lo Muzio L, Leonardi R, Marigiò MA, Mignogna MD, Rubini C, Vinella A, Pannone G, Giannetti L, Serpico R, Testa NF, De Rosa G, Staibano S. HSP 27 as possible prognostic factor in patients with oral squamous cell carcinoma. *Histology and Histopathology*. 2004;19:119-28.
71. Ries JC, Hassfurther E, Steininger H, Kloss FR, Wiltfang J, Girod SC, Neukam FW. Correlation of telomerase activity, clinical prognosis and therapy in oral carcinogenesis. *Anticancer Research*. 2001;21:1057-63.
72. Liao J, Mitsuyasu T, Yamane K, Ohishi M. Telomerase activity in oral and maxillofacial tumors. *Oral Oncology*. 2000;36:347-52.
73. Lee BK, Diebel E, Neukam FW, Wiltfang J, Ries J. Diagnostic and prognostic relevance of expression of human telomerase subunits in oral cancer. *International Journal of Oncology*. 2001;19:1063-8.
74. Epstein JB, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M. Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2003;95:45-50.
75. Yanamoto S, Kawasaki G, Yoshitomi I, Mizuno A. p53, mdm2, and p21 expression in oral squamous cell carcinomas: relationship with

Bibliografía

clinicopathologic factors. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2002;94:593-600.

76. Bautista A, Santiago R. Immunolocalization of p53, Glutathione S-transferasepi and CD57 antigens in oral leukoplasia. *Anticancer Research*. 2001;21:379-86.

77. Schildt EB, Nylander K, Eriksson M, Hardell L, Magnusson A, Roos G. Expression of p53, PCNA, Ki-67 and bcl-2 in relation to risk factors in oral cancer - a molecular epidemiological study. *International Journal of Oncology*. 2003;22:861-8.

78. Cruz I, Napier SS, Waal I van der, Snijders PJ, Walboomers JM, Lamey PJ, Cowan CG, Gregg TA, Maxwell P, Meijer CJ. Suprabasal p53 immunoexpression is strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland. *Journal of Clinical Pathology*. 2002;55:98-104.

79. Muraki Y, Tateishi A, Seta C, Fukuda J, Haneji T, Oya R, Ikemura K, Kobayashi N. Fas antigen expression and outcome of oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2000;29:360-5.

80. Wakulich C, Jackson-Boeters L, Daley TD, Wysocki GP. Immunohistochemical localization of growth factors fibroblast growth factor-1 and fibroblast growth factor-2 and receptors fibroblast growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-3 in normal oral epithelium, epithelial dysplasias, and sq. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2002;93:573-9.

81. Bánkfalvi A, Krassórt M, Végh A, Felszeghy E, Piffkóó J. Deranged expression of the E-cadherin/beta-catenin complex and the epidermal growth factor receptor in the clinical evolution and progression of oral

Bibliográfia

squamous cell carcinomas. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2002;31:450-7.

82. Bánkfalvi A, Krassort M, Buchwalow IB, Végh A, Felszeghy E, Piffkó J. Gains and losses of adhesion molecules (CD44, E-cadherin, and beta-catenin) during oral carcinogenesis and tumour progression. *Journal Pathology*. 2002 Nov;198:343-51

83. Nie M, Zhong L, Zeng G, Li B. The changes of cytokeratin 19 during carcinogenesis. *Zonghua Kou Qiang Yi Za Zhi*. 2002;37:187-90.

84. Scully C, Burkhardt A. Tissue markers of potentially malignant human oral epithelial lesions. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1993;22:246-56.

85. Thiel UJE, Feltens R, Adryan B, Gieringer R, Brochhausen C, Schuon R, Fillies T, Grus F, Mann WJ, Brieger J. Analysis of differentially expressed proteins in oral squamous cell carcinoma by MALDI-TOF MS. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2010.

86. Narayana N, Gist J, Smith T, Tylka D, Trogdon G, Wahl JK. Desmosomal component expression in normal, dysplastic, and oral squamous cell carcinoma. *Dermatology Research and Practice*. 2010;2010:649-731.

87. Bovopoulou O, Sklavounou A, Laskaris G. Loss of intercellular substance antigens in oral hyperkeratosis, epithelial dysplasia, and squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1985;60:648-54.

Bibliografía

88. Sudbø J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344:1270-8.
89. Lippman SM, Hong WK. Molecular markers of the risk of oral cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344:1323-6.
90. Zhang L, Cheung KJ, Lam WL, Cheng X, Poh C, Priddy R, Epstein J, Le ND, Rosin MP. Increased genetic damage in oral leukoplakia from high risk sites: potential impact on staging and clinical management. *Cancer*. 2001;91:2148-55.
91. Milián Masanet A, Bagán Sebastian J, Vera Sempere F. Carcinoma epidermoide de la cavidad oral: Estudio clínico de 85 casos. *Avances en Odontoestomatología*. 1991;7:725-32.
92. Ildstad ST, Tollerud DJ, Bigelow ME, Remensnyder JP. Squamous cell carcinoma of the head and neck at the Massachusetts General Hospital: a comparison of biologic characteristics in men and women. *Surgery*. 1986;99:7-14.
93. Sellars SL. Epidemiology of oral cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1979;12:45-55.
94. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual (Greene F, Page D, Fleming I, eds.). 6ª ed. Springer-Verlang New York Berlin Heidelberg; 2002:23-9.
95. Rodríguez M, Monzonis M, Bermejo J, Al E. Tumores malignos de la boca, esófago y estómago. *Patología*. 1981;Supl Esp:103-25.

Bibliografía

96. Krolls SO, Hoffman S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients. *Journal of the American Dental Association*. 1976;92:571-4.
97. Shedd DP, Essen CF von, Ferraro RH, Connelly RR, Eisenberg H. Cancer of tongue in Connecticut, 1935-1959. *Cancer*. 1968;21:89-96.
98. Hirato R, Jaquis D, Chambers R. Carcinoma of the oral cavity. An analysis of 478 cases. *Annals of Surgery*. 1975;182:98-103.
99. Chen JK, Katz RV, Krutchkoff DJ. Epidemiology of oral cancer in Connecticut, 1935 to 1985. *Cancer*. 1990;65:2796-802.
100. Seoane Lestón J, Diz Dios P. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncology*. 2010;46:418-22.
101. Trullenque-Eriksson A, Muñoz-Corcuera M, Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Bascones-Martínez A. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2009;14:E210-6.
102. Epstein JB, Silverman S, Epstein JD, Lonky SA, Bride MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncology*. 2008;44:538-44.
103. Epstein JB, Güneri P. The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2009;17:79-87.
104. Rosenberg D, Cretin S. Use of meta-analysis to evaluate tlonium chloride in oral cancer screening. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1989;67:621-7.

Bibliografia

105. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncology*. 2008;44:10-22.
106. Epstein JB, Sciubba J, Silverman S, Sroussi HY. Utility of toluidine blue in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma: continuing research and implications for clinical practice. *Head & Neck*. 2007;29:948-58.
107. Farah CS, McCullough MJ. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncology*. 2007;43:820-4.
108. Oh ES, Laskin DM. Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65:424-6.
109. Bhalang K, Suesuwan A, Dhanuthai K, Sannikorn P, Luangjarmekorn L, Swadison S. The application of acetic acid in the detection of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2008;106:371-6.
110. McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DL) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncology*. 2009;45:e227-31.
111. Huber MA. Assessment of the VELscope as an adjunctive examination tool. *Texas Dental Journal*. 2009;126:528-35.
112. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head & Neck Oncology*. 2009;1:5.

Bibliografía

113. De Veld DCG, Witjes MJH, Sterenberg HJCM, Roodenburg JLN. The status of in vivo autofluorescence spectroscopy and imaging for oral oncology. *Oral Oncology*. 2005;41:117-31.
114. Perez-Sayans M, Somoza-Martin J, Barros-Angueira F, Reboiras-Lopez M, Gandara-Vila P, Rey JG, Garcia-Garcia A. Exfoliative cytology for diagnosing oral cancer. *Biotechnic & Histochemistry*. 2009:1-11.
115. Freitas M, García A, Abelleira A, Carneiro L, Rey J. Aplicaciones de la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer oral. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2004;9:355-361.
116. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *Journal of the American Dental Association*. 1999;130:1445-57.
117. Bhoopathi V, Kabani S, Mascarenhas AK. Low positive predictive value of the oral brush biopsy in detecting dysplastic oral lesions. *Cancer*. 2009;115:1036-40.
118. Poate TWJ, Buchanan JAG, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR, Scully C, Porter SR. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. *Oral Oncology*. 2004;40:829-34.
119. Acha A, Ruesga MT, Rodríguez MJ, Martínez de Pancorbo MA, Aguirre JM. Applications of the oral scraped (exfoliative) cytology in oral cancer and precancer. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2005;10:95-102.

Bibliografía

120. Mehrotra R, Gupta A, Singh M, Ibrahim R. Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. *Molecular Cancer*. 2006;5:11.

121. Spivack SD, Hurteau GJ, Jain R, Kumar SV, Aldous KM, Gierthy JF, Kaminsky LS. Gene-environment interaction signatures by quantitative mRNA profiling in exfoliated buccal mucosal cells. *Cancer Research*. 2004;64:6805-13.

122. Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2009;38:657-62.

123. Seoane J, Varela-Centelles PI, Ramírez JR, Cameselle-Teijeiro J, Romero MA. Artefacts in oral incisional biopsies in general dental practice: a pathology audit. *Oral Diseases*. 2004;10:113-7.

124. Moule I, Parsons PA, Irvine GH. Avoiding artefacts in oral biopsies: the punch biopsy versus the incisional biopsy. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 1995;33:244-7.

125. Pogrel MA, McCracken KJ, Daniels TE. Histologic evaluation of the width of soft tissue necrosis adjacent to carbon dioxide laser incisions. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1990;70:564-8.

126. Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE. CO2 laser surgery of oral premalignant lesions. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1986;15:19-24.

127. Kusakawa J, Suefuji Y, Ryu F, Noguchi R, Iwamoto O, Kameyama T. Dissemination of cancer cells into circulation occurs by incisional biopsy of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2000;29:303-7.

Bibliografia

128. Dyavanagoudar S, Kale A, Bhat K, Hallikerimath S. Reverse transcriptase polymerase chain reaction study to evaluate dissemination of cancer cells into circulation after incision biopsy in oral squamous cell carcinoma. *Indian Journal of Dental Research*.2008; 19:315-9.
129. Klein DR. The use of the carbon dioxide laser in plastic surgery. *Southern Medical Journal*. 1977;70:429-31.
130. Lee J, Hung Hc, Cheng S, Chiang CP, Liu BY, Yu CH, Jeng JH, Chang HH, Kok SH. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2007;104:217-25.
131. Woolgar JA, Triantafyllou A. Pitfalls and procedures in the histopathological diagnosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and a review of the role of pathology in prognosis. *Oral Oncology*. 2009;45:361-85.
132. Khanna SS, Karjodkar FR. Circulating immune complexes and trace elements (Copper, Iron and Selenium) as markers in oral precancer and cancer: a randomised, controlled clinical trial. *Head & Face Medicine*. 2006;2:33.
133. Nagler RM, Barak M, Peled M, Ben-Aryeh H, Filatov M, Laufer D. Early diagnosis and treatment monitoring roles of tumor markers Cyfra 21-1 and TPS in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1999;85:1018-25.
134. Faria PCB, Sena AAS, Nascimento R, Carvalho WJ, Loyola AM, Silva SJ, Durighetto AF, Oliveira AD, Oliani SM, Goulart LR. Expression of annexin A1 mRNA in peripheral blood from oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncology*. 2010;46:25-30.

Bibliografia

135. Shpitzer T, Bahar G, Feinmesser R, Nagler RM. A comprehensive salivary analysis for oral cancer diagnosis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2007;133:613-7.
136. Nagler RM, Lischinsky S, Diamond E, Klein I, Reznick AZ. New insights into salivary lactate dehydrogenase of human subjects. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2001;137:363-9.
137. Sanjay PR, Hallikeri K, Shivashankara AR. Evaluation of salivary sialic acid, total protein, and total sugar in oral cancer: a preliminary report. *Indian Journal of Dental Research*. 2008;19:288-91.
138. Nagler RM. Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis. *Oral Oncology*. 2009;45:1006-10.
139. Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Abemayor E, Wong DT. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. *Clinical Cancer Research*. 2009;15:5473-7.
140. Closman J, Schimidt B. The use of cone beam computed tomography as an aid in evaluating and treatment planning for mandibular cancer. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65:766-71.
141. Wilder-Smith P, Lee K, Guo S, Zhang J, Osann K, Chen Z, Messadi D. In vivo diagnosis of oral dysplasia and malignancy using optical coherence tomography: preliminary studies in 50 patients. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2009;41:353-7.
142. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, Allemani C, Ciccolallo L, Santaquilani M, Berrino F; EUROCARE Working Group. EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of Oncology*. 2003;14 Suppl 5:128-49.

Bibliografía

143. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EUROCARE Working Group. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *European Journal of Cancer*. 2009;45:931-91.
144. Shafer W, Hine M, Levy B. *Benign and malignant tumours of the oral cavity. A textbook of oral pathology*. 4ª ed. WB Saunders Company; Philadelphia: 1983.
145. Grupo de Expertos Europa contra el Cáncer. Cáncer. Precáncer y cáncer oral. Algunos datos y estadísticas. 1995.
146. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer. Journal International du Cancer*. 2010.
147. World Health Organization. Globocan 2008. 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>. Acceso 7/02/2011
148. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://193.146.50.130/ariadna.php>. Acceso 20/12/2010
149. Wildt J, Bundgaard T, Bentzen SM. Delay in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 1995;20:21-5.
150. Wildt J, Bjerrum P, Elbrønd O. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analysis of treatment and prognosis. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 1989;14:107-13.
151. Sancho-Garnier H, Brugère J. Epidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. In: J B, ed. *Cancer des VADS, Progrées en Cancérologie*. Paris: Doin; 1986:3-14.

Bibliografía

152. Macfarlane GJ, Sharp L, Porter S, Franceschi S. Trends in survival from cancers of the oral cavity and pharynx in Scotland: a clue as to why the disease is becoming more common? *British Journal of Cancer*. 1996;73:805-8.

153. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer*. 1984;5:563-8.

154. Kerr AR, Changrani JG, Gany FM, Cruz GD. An academic dental center grapples with oral cancer disparities: current collaboration and future opportunities. *Journal of Dental Education*. 2004;68:531-41.

155. Manski RJ, Moeller JF, Maas WR. Dental services. An analysis of utilization over 20 years. *Journal of the American Dental Association*. 2001;132:655-64.

156. Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ, Visscher DW, Maddox WA. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *American Journal of Surgery*. 1987;154:411-4.

157. Moore C, Flynn MB, Greenberg RA. Evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer*. 1986;58:158-62.

158. Bundgaard T, Sørensen FB, Gaihede M, Søgaaard H, Overgaard J. Stereologic, histopathologic, flow cytometric, and clinical parameters in the prognostic evaluation of 74 patients with intraoral squamous cell carcinomas. *Cancer*. 1992;70:1-13.

159. Weisman RA, Kimmelman CP. Bone scanning in the assessment of mandibular invasion by oral cavity carcinomas. *The Laryngoscope*. 1982;92:1-4.

Bibliografía

160. Gilbert S, Tzadik A, Leonard G. Mandibular involvement by oral squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope*. 1986;96:96-101.
161. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer*. 1989;64:1195-202.
162. Fidler IJ. Origin and biology of cancer metastasis. *Cytometry*. 1989;10:673-80.
163. Tylor M, Franzén G, Olofsson J, Brunk U, Nordenskjöld B. DNA content, malignancy grading and prognosis in T1 and T2 oral cavity carcinomas. *British Journal of Cancer*. 1987;56:647-52.
164. Chen RB. Flow cytometric analysis of benign and malignant tumors of the oral and maxillofacial region. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1989;47:596-606.
165. Kokal WA, Gardine RL, Sheibani K, Zak IW, Beatty JD, Riihimaki DU, Wagman LD, Terz JJ. Tumor DNA content as a prognostic indicator in squamous cell carcinoma of the head and neck region. *American Journal of Surgery*. 1988;156:276-80.
166. Roland NJ, Caslin AW, Nash J, Stell PM. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck*. 1992;14:224-9.
167. Mendelson BC, Woods JE, Beahrs OH. Neck dissection in the treatment of carcinoma of the anterior two-thirds of the tongue. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1976;143:75-80.
168. Kremen AJ. Results of surgical treatment of cancer of the tongue. *Surgery*. 1956;39:49-53.

Bibliografía

169. Hibbert J, Marks NJ, Winter PJ, Shaheen OH. Prognostic factors in oral squamous carcinoma and their relation to clinical staging. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 1983;8:197-203.

170. Kalnins IK, Leonard AG, Sako K, Razack MS, Shedd DP. Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. *American Journal of Surgery*. 1977;134:450-4.

171. Ildstad ST, Tollerud DJ, Bigelow ME, Remensnyder JP. A multivariate analysis of determinants of survival for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Surgery*. 1989;209:237-41.

172. Barona R, Martorell MA, Basterra J, Montoro AJ. Flow cytometry. Its prognostic value in cancer of the head and neck. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 1991;41:149-53.

173. López-Pizarro V. Factores pronósticos del carcinoma epidermoide de cavidad oral. Análisis multivariante. *Revista Española de Cirugía Maxilofacial*. 1999;21:59-70.

174. Beltrami CA, Desinan L, Rubini C. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. A retrospective study of 80 cases. *Pathology, Research and Practice*. 1992;188:510-6.

175. Kusama M, Kishi T, Sato T, Horikoshi M, Ono T, Enomoto S. The clinical and histological effect of preoperative combination chemotherapy with low dose MTX.5-FU in oral cancer. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*. 1988;15:1811-3.

176. Willén R, Nathanson A, Moberger G, Anneroth G. Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. *Acta Oto-laryngologica*. 1975;79:146-54.

Bibliografía

177. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*. 1984;54:2995-3001.
178. Auer G, Askensten U, Ahrens O. Cytophotometry. *Human Pathology*. 1989;20:518-27.
179. Baykul T, Yilmaz HH, Aydin U, Aydin MA, Aksoy M, Yildirim D. Early diagnosis of oral cancer. *The Journal of International Medical Research*. 2010;38:737-49.
180. Goy J, Hall SF, Feldman-Stewart D, Groome PA. Diagnostic delay and disease stage in head and neck cancer: a systematic review. *The Laryngoscope*. 2009;119:889-98.
181. Macfarlane GJ, Boyle P, Evstifeeva TV, Robertson C, Scully C. Rising trends of oral cancer mortality among males worldwide: the return of an old public health problem. *Cancer Causes & Control*. 1994;5:259-65.
182. Macfarlane GJ, Evstifeeva TV, Robertson C, Boyle P, Scully C. Trends of oral cancer mortality among females worldwide. *Cancer Causes & Control*. 1994;5:255-8.
183. World Health Organization. World Health Organization mortality database. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/index.html> Acceso:7/01/2011
184. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Ruoppo E, Lo Muzio L. Costs and effectiveness in the care of patients with oral and pharyngeal cancer: analysis of a paradox. *European Journal of Cancer Prevention*. 2002;11:205-8

Bibliografía

185. Mashberg A. Diagnosis of early oral and oropharyngeal squamous carcinoma: obstacles and their amelioration. *Oral Oncology*. 2000;36:253-5.

186. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Ruoppo E, Lo Muzio L. Oral and pharyngeal cancer: lack of prevention and early detection by health care providers. *European Journal of Cancer Prevention*. 2001;10:381-3.

187. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, Biörklund A, de Leeuw JR, Fayers PM, Jannert. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17:1008-19.

188. Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on "quality of life" in head and neck cancer: 2000-2005. *Oral Oncology*. 2007;43:843-68.

189. Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw IM, Muller MJ, Heiligers ML, de Bree R, Aaronson NK, Leemans CR. Quality of life and functional status in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx: pretreatment values of a prospective study. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. 2007;264:651-7.

190. Abendstein H, Nordgren M, Boysen M, Muller MJ, Heiligers ML, Bree R, Langendijk JA, Leemans CR. Quality of life and head and neck cancer: a 5 year prospective study. *The Laryngoscope*. 2005;115:2183-92.

191. Klug C, Neuburg J, Glaser C, Schwarz B, Kermer C, Millesi W. Quality of life 2-10 years after combined treatment for advanced oral and oropharyngeal cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002;31:664-9.

Bibliografía

192. Torres-Carranza E, Infante-Cossío P, Hernández-Guisado JM, Hens-Aumente E, Gutierrez-Pérez JL. Assessment of quality of life in oral cancer. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2008;13:E735-41.
193. Menzin J, Lines LM, Manning LN. The economics of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2007;15:68-73.
194. Lang K, Menzin J, Earle CC, Jacobson J, Hsu M-A. The economic cost of squamous cell cancer of the head and neck: findings from linked SEER-Medicare data. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2004;130:1269-75.
195. Hollenbeak CS, Stack BC, Daley SM, Piccirillo JF. Using comorbidity indexes to predict costs for head and neck cancer. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2007;133:24-7.
196. St Guily JL, Borget I, Vainchtock A, Rémy V, Takizawa C. Head and neck cancers in France: an analysis of the hospital medical information system (PMSI) database. *Head & Neck Oncology*. 2010;2:22.
197. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Annual smoking-attributable mortality years of potential life lost, and economic cost- United States 1995-99. *Morbidity and Mortality Weekly Repor*. 2002;51:300-3.
198. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality-Mexico 1992. *Morbidity and Mortality Weekly Repor*. 1995;44:372-373,379-381.
199. Röing M, Hirsch J-M, Holmström I. Living in a state of suspension--a phenomenological approach to the spouse's experience of oral cancer. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2008;22:40-7.

Bibliografía

200. De-Irala J, López de Burgo C, Carlos S. Historia natural de las enfermedades. In: Irala JD, Martínez-González M, Seguí-Gómez M, eds. *Epidemiología Aplicada*. 2ª ed. Ariel Ciencias Médicas; Barcelona: 2008:97-8.
201. Kari S, Alho OP, Jokinen K, Hyryn Kangas K, Läärä E. Carcinoma of the oral tongue in northern Finland: trends in overall incidence and patient and tumour characteristics. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1997;26:480-3.
202. Chiba M, Masironi R. Toxic and trace elements in tobacco and tobacco smoke. *Bulletin of the World Health Organization*. 1992;70:269-75.
203. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Barón AE, Negri E, Bidoli E, Serraino D, La Vecchia C. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Research*. 1990;50:6502-7.
204. Marshall JR, Graham S, Haughey BP, Shedd D, O'Shea R, Brasure J, Wilkinson GS, West D. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology*. 1992;28B:9-15.
205. Marshall JR, Boyle P. Nutrition and oral cancer. *Cancer Causes & Control: CCC*. 1996;7:101-11.
206. Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, Boffetta P, Niu S, Brasure J, Merletti F, Boyle P. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology*. 1995;31B:181-7.

Bibliografía

207. Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk J, Bardin-Mikołajczak A, Zatonski W, Herrero R, Munoz N, Franceschi S. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *European Journal of Cancer Prevention*. 2003;12:25-33.
208. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swedish Dental Journal. Supplement*. 2005:1-66.
209. Bray I, Brennan P, Boffetta P. Projections of alcohol- and tobacco-related cancer mortality in Central Europe. *International Journal of Cancer. Journal International du Cancer*. 2000;87:122-8.
210. Garcia-Pola Vallejo MJ, Garcia Martin JM, Lopez Arranz JS. Etiological factors in oral cancer. *Revista Europea de Odontostomatología*. 1991;3:103-10.
211. Weisburger J, Williams G. Causas del cáncer. In: *Oncología Clínica*. Washington: Organización Panamericana de la Salud y American Cancer Society. 1996.
212. Anderson WF, Hawk E, Berg CD. Secondary chemoprevention of upper aerodigestive tract tumors. *Seminars in Oncology*. 2001;28:106-20.
213. Schwartz JL. Biomarkers and molecular epidemiology and chemoprevention of oral carcinogenesis. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 2000;11:92-122.
214. Jané-Salas E, Chimenos-Küstner E, López-López J, Roselló-Llabrés X. Importance of diet in the prevention of oral cancer. *Medicina Oral*. 2003;8:260-8.

Bibliografia

215. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, Sudhakaran PR, Menon V, Jayadeep A, Nair MK, Mathews C, Mahalingam TR, Balaram P, Nair PP. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncology*. 1997;33:231-6.
216. Zandwijk N van, Dalesio O, Pastorino U, Vries N de, Tinteren H van. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92:977-86.
217. Mashberg A, Samit AM. Early detection, diagnosis, and management of oral and oropharyngeal cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1989;39:67-88.
218. London RC of P of. *Nicotine addiction in Britain: a report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians*. London; 2000.
219. Sutherland G. Smoking: can we really make a difference? *Heart*. 2003;89 Suppl 2:ii25-7.
220. Fiore M, Bailey W, Cohen S. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. 2000.
221. Fiore M, Bailey W, Cohen S. Smoking cessation. Clinical practice guideline No 18. 1996.
222. Cohen SJ, Stookey GK, Katz BP, Drook CA, Christen AG. Helping smokers quit: a randomized controlled trial with private practice dentists. *Journal of the American Dental Association*. 1989;118:41-5.

Bibliografía

223. Brothwell DJ. Should the use of smoking cessation products be promoted by dental offices? An evidence-based report. *Journal Canadian Dental Association*. 2001;67:149-55.

224. FDI World Dental Federation. Proceedings of the annual FDI Conference. 2000.

225. Allard RH. Tobacco and oral health: attitudes and opinions of European dentists; a report of the EU working group on tobacco and oral health. *International Dental Journal*. 2000;50:99-102.

226. O'Keefe J, Lessio A, Kassirer B. A pilot smoking cessation program involving dental offices in the borough of East York, Ontario: an initial evaluation. *Journal Canadian Dental Association*. 1995;61:65-7.

227. Warnakulasuriya S. Effectiveness of tobacco counseling in the dental office. *Journal of Dental Education*. 2002;66:1079-87.

228. Altisent R, Córdoba R, Delgado MT, Pico MV, Melús E, Aranguren F, Alvira U, Barberá C, Morán J, Reixa S. Multicenter study on the efficacy of advice for the prevention of alcoholism in primary health care. *Medicina Clínica*. 1997;109:121-4.

229. Miller WR. Why do people change addictive behavior? The 1996 H. David Archibald Lecture. *Addiction (Abingdon, England)*. 1998;93:163-72.

230. Anon. The World Health Organization Project in identification and management of alcohol related problems in primary care: phase IV.

231. Fleming MF, Mundt MP, French MT, Manwell LB, Stauffacher EA, Barry KL. Brief physician advice for problem drinkers: long-term efficacy and benefit-cost analysis. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2002;26:36-43.

Bibliografía

232. Bertholet N, Daeppen J-B, Wietlisbach V, Fleming M, Burnand B. Reduction of alcohol consumption by brief alcohol intervention in primary care: systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165:986-95.
233. López-de-Munain J, Torcal J, López V, Garay J. Prevention in routine general practice: activity patterns and potential promoting factors. *Preventive Medicine*. 2001;32:13-22.
234. Díez-Manrique J, Peña C, García E, Gaité L. Intervención breve en Cantabria en problemas relacionados con el alcohol. *Adicciones*. 2002;14:13-24.
235. Gual A, Colom J. Papel de la atención primaria de la salud frente a los problemas derivados del consumo de bebidas alcohólicas. *Medicina Clínica*. 2001;116:136-7.
236. Ballesteros J, Duffy JC, Querejeta I, Ariño J, González-Pinto A. Efficacy of brief interventions for hazardous drinkers in primary care: systematic review and meta-analyses. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2004;28:608-18.
237. Seoane J, Velo-Noya J, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles P, Gonzalez-Mosquera A, Villa-Vigil MA, Rodríguez-Lozano F, Diz-Dios P. Knowledge of oral cancer and preventive attitudes of Spanish dentists. Primary effects of a pilot educational intervention. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2010;15:e422-e6.
238. Huang W-Y, Winn DM, Brown LM, Gridley G, Bravo-Otero E, Diehl SR, Fraumeni JF Jr, Hayes RB. Alcohol concentration and risk of oral cancer in Puerto Rico. *American Journal of Epidemiology*. 2003;157:881-7.

Bibliografía

239. Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, Giovannucci E, Zavras AI. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006;15:774-81.
240. Miller PM, Ravenel MC, Shealy AE, Thomas S. Alcohol screening in dental patients: the prevalence of hazardous drinking and patients' attitudes about screening and advice. *Journal of the American Dental Association*. 2006;137:1692-8; quiz 1730-1.
241. Shepherd S, Young L, Clarkson JE, Bonetti D, Ogden GR. General dental practitioner views on providing alcohol related health advice; an exploratory study. *British Dental Journal*. 2010;208:E13.
242. Sandoval M, Font R, Mañós M, Dicenta M, Quintana MJ, Bosch FX, Castellsagué X. The role of vegetable and fruit consumption and other habits on survival following the diagnosis of oral cancer: a prospective study in Spain. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;38:31-9.
243. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutrition*. 2004;7:187-200.
244. Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS, Yellowitz JA. Oral pharyngeal cancer prevention and early detection. Dentists' opinions and practices. *Journal of the American Dental Association*. 2000;131:453-62.
245. Yellowitz JA, Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS. Survey of U.S. dentists' knowledge and opinions about oral pharyngeal cancer. *Journal of the American Dental Association*. 2000;131:653-61.

Bibliografia

246. Alonge OK, Narendran S. Opinions about oral cancer prevention and early detection among dentists practising along the Texas-Mexico border. *Oral Diseases*. 2003;9:41-5.
247. Patton LL, Ashe TE, Elter JR, Southerland JH, Strauss RP. Adequacy of training in oral cancer prevention and screening as self-assessed by physicians, nurse practitioners, and dental health professionals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2006;102:758-64.
248. Gajendra S, Cruz GD, Kumar JV. Oral cancer prevention and early detection: knowledge, practices, and opinions of oral health care providers in New York State. *Journal of Cancer Education*. 2006;21:157-62.
249. Colella G, Gaeta GM, Moscariello A, Angelillo IF. Oral cancer and dentists: knowledge, attitudes, and practices in Italy. *Oral Oncology*. 2008;44:393-9.
250. Hertrampf K, Wiltfang J, Koller M, Klosa K, Wenz HJ. Dentists' perspectives on oral cancer: a survey in Northern Germany and a comparison with international data. *European Journal of Cancer Prevention*. 2010;19:144-52.
251. Seoane J, Varela-Centelles PI, Diz-Dios P. Experience and knowledge of oral cancer and precancer among dentists in northwestern Spain. *Journal of Cancer Education*. 1999;14:175-6.
252. Kowalski LP, Franco EL, Torloni H, Fava AS, de Andrade Sobrinho J, Ramos G, Oliveira BV, Curado MP. Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma: factors related to the tumour, the patient and health professionals. *European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology*. 1994;30B:167-73.

Bibliografía

253. Li P-Y, Auyeung L, Huang S-C. Squamous cell carcinoma of the mandibular gingiva. *Chang Gung Medical Journal*. 2004;27:777-81.
254. Chimenos Küstner E, Finestres Zubeldia F, Huguet Redecilla P. Gingival squamous cell carcinoma: a clinical case and differential diagnosis. *Medicina Oral*. 2001;6:335-41.
255. Onizawa K, Nishihara K, Yamagata K, Yusa H, Yanagawa T, Yoshida H. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2003;39:781-8.
256. Gorsky M, Dayan D. Referral delay in diagnosis of oro/oropharyngeal cancer in Israel. *European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology*. 1995;31B:166-8.
257. Kerdpon D, Sriplung H. Factors related to advanced stage oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncology*. 2001;37:216-21.
258. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartos V, Douglass CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *Journal of Dental Research*. 2002;81:192-7.
259. Gomez D, Faucher A, Picot V, Siberchicot F, Renaud-Salis JL, Bussièrès E, Pinsolle J. Outcome of squamous cell carcinoma of the gingiva: a follow-up study of 83 cases. *Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery*. 2000;28:331-5.
260. Heller AN, Klein A, Barocas A. Squamous cell carcinoma of the gingiva presenting as an endoperiodontic lesion. *Journal of Periodontology*. 1991;62:573-5.

Bibliografía

261. Ogura I, Kurabayashi T, Sasaki T, Amagasa T, Okada N, Kaneda T. Maxillary bone invasion by gingival carcinoma as an indicator of cervical metastasis. *Dento Maxillo Facial Radiology*. 2003;32:291-4.
262. Ogura I, Kurabayashi T, Amagasa T, Okada N, Sasaki T. Mandibular bone invasion by gingival carcinoma on dental CT images as an indicator of cervical lymph node metastasis. *Dento Maxillo Facial Radiology*. 2002;31:339-43.
263. Yokoo S, Umeda M, Komatsubara H, Shibuya Y, Komori T. Evaluation of T-classifications of upper gingival and hard palate carcinomas-a proposition for new criterion of T4. *Oral Oncology*. 2002;38:378-82.
264. Yoshimura R-ichi, Shibuya H, Ogura I, Miura M, Amagasa T, Enomoto S, Kishimoto S. Trimodal combination therapy for maxillary sinus carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002;53:656-63.
265. Guggenheimer J, Verbin RS, Johnson JT, Horkowitz CA, Myers EN. Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Cancer*. 1989;64:932-5.
266. Holmes JD, Dierks EJ, Homer LD, Potter BE. Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by a dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;61:285-91.
267. Gellrich N-C, Suarez-Cunqueiro MM, Bremerich A, Schramm A. Characteristics of oral cancer in a central European population: defining the dentist's role. *Journal of the American Dental Association*. 2003;134:307-14.

Bibliografia

268. Dimitroulis G, Reade P, Wiesenfeld D. Referral patterns of patients with oral squamous cell carcinoma, Australia. *European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology*. 1992;28B:23-7.
269. Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Strengths and weaknesses of screening programmes for oral malignancies and potentially malignant lesions. *European Journal of Cancer Prevention*. 1996;5:93-8.
270. Elwood JM, Gallagher RP. Factors influencing early diagnosis of cancer of the oral cavity. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*. 1985;133:651-6.
271. Seoane J, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles P, Esparza G, Dios PD. Oral cancer: experiences and diagnostic abilities elicited by dentists in North-western Spain. *Oral Diseases*. 2006;12:487-92.
272. Yellowitz JA, Goodman HS. Assessing physicians' and dentists' oral cancer knowledge, opinions and practices. *Journal of the American Dental Association*. 1995;126:53-60.
273. Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Dentists and oral cancer prevention in the UK: opinions, attitudes and practices to screening for mucosal lesions and to counselling patients on tobacco and alcohol use: baseline data from 1991. *Oral Diseases*. 1999;5:10-4.
274. Nagao T, Warnakulasuriya S. Annual screening for oral cancer detection. *Cancer Detection and Prevention*. 2003;27:333-7.
275. Mackenzie J, Ah-See K, Thakker N, Sloan P, Maran AG, Birch J, Macfarlane GJ. Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? *Oral Oncology*. 2000;36:387-9.

Bibliografia

276. Warnakulasuriya KA, Nanayakkara BG. Reproducibility of an oral cancer and precancer detection program using a primary health care model in Sri Lanka. *Cancer Detection and Prevention*. 1991;15:331-4.
277. Field EA, Morrison T, Darling AE, Parr TA, Zakrzewska JM. Oral mucosal screening as an integral part of routine dental care. *British Dental Journal*. 1995;179:262-6.
278. Jullien JA, Zakrzewska JM, Downer MC, Speight PM. Attendance and compliance at an oral cancer screening programme in a general medical practice. *European Journal of Cancer. Part B, Oral oncology*. 1995;31B:202-6.
279. Rodrigues VC, Moss SM, Tuomainen H. Oral cancer in the UK: to screen or not to screen. *Oral Oncology*. 1998;34:454-65.
280. Ikeda N, Ishi T, Kawai T. Le despistage systematique des precancers et cancers de la cavite buccale au Japon. Un programme preventif pour la detection avancee des cancers de la cavite buccale. In: Bruguere J, Szpirglas H, eds. *Lesions Precancereuses de Muqueuses des Voies Aero-digestives Superieures*. Paris: Masson; 1994:30-35.
281. Jullien JA, Downer MC, Zakrzewska JM, Speight PM. Evaluation of a screening test for the early detection of oral cancer and precancer. *Community Dental Health*. 1995;12:3-7.
282. Moles DR, Downer MC, Speight PM. Meta-analysis of measures of performance reported in oral cancer and precancer screening studies. *British Dental Journal*. 2002;192:340-4.
283. Kujan O, Glenny AM, Duxbury AJ, Thakker N, Sloan P. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2003:CD004150.

Bibliografía

284. Seoane J, González-Reforma N, Aguado A, Romero MA, Varela-Centelles PI. Assessment of dental students' diagnostic accuracy for oral cancer screening. *Journal of Dental Education*. 1997;61:437-9.
285. Sciubba JJ. Oral cancer and its detection. History-taking and the diagnostic phase of management. *Journal of the American Dental Association*. 2001;132 Suppl:12S-8S.
286. Lydiatt DD. Cancer of the oral cavity and medical malpractice. *The Laryngoscope*. 2002;112:816-9.
287. Cowan CG, Gregg TA, Kee F. Prevention and detection of oral cancer: the views of primary care dentists in Northern Ireland. *British Dental Journal*. 1995;179:338-42.
288. Mohyuddin N, Langerman A, LeHew C, Kaste L, Pytynia K. Knowledge of head and neck cancer among medical students at 2 Chicago universities. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2008;134:1294-8.
289. Hodgson T, Garg J, Aliyas S, Porter S. An audit of the UK national cancer referral guidelines for suspected oral mucosal malignancy. *British Dental Journal*. 2006;201:643-47.
290. Navarro CM, Onofre MA, Sposto MR. Referral letters in oral medicine: an approach for the general dental practitioner. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2001;30:448-51.
291. Canto MT, Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS. Maryland family physicians' knowledge, opinions and practices about oral cancer. *Oral Oncology*. 2002;38:416-24.

Bibliografia

292. Gould A. The American Dental Association's Oral Cancer Campaign. An opportunity to make de difference. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 2002;93:377-8.
293. McLeod NMH, Saeed NR, Ali EA. Oral cancer: delays in referral and diagnosis persist. *British Dental Journal*. 2005;198:681-4.
294. Horowitz A. Has the time come for opportunistic oral cancer screening? *British Dental Journal*. 2003;194:493.
295. Conway DI. To screen or not to screen? Is it worth it for oral cancer? *Evidence-Based Dentistry*. 2006;7:81-2.
296. Rosen IB, Cornish M, Edelson J. Detection of early oral cancer by toluidine blue. *Journal of the Canadian Dental Association*. 1971;37:347-9.
297. Singh P, Warnakulasuriya S. The two-week wait cancer initiative on oral cancer; the predictive value of urgent referrals to an oral medicine unit. *British Dental Journal*. 2006;201:717-20.
298. Silverman S, Migliorati C, Barbosa J. Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1984;57:379-82.
299. Mashberg A. Reevaluation of toluidine blue application as a diagnostic adjunct in the detection of asymptomatic oral squamous carcinoma: a continuing prospective study of oral cancer III. *Cancer*. 1980;46:758-63.
300. Johnson N. Oral cancer. Practical prevention. *FDI world*. 1997;6:10-6.

Bibliografía

301. Kujan O, Duxbury AJ, Glenny AM, Thakker NS, Sloan P. Opinions and attitudes of the UK's GPs and specialists in oral surgery, oral medicine and surgical dentistry on oral cancer screening. *Oral Diseases*. 2006;12:194-9.
302. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head & Neck*. 2007;29:779-92.
303. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2005;55:74-108.
304. Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. 2004.
305. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2004;33:525-32.
306. Johnson N, Warnakulasuriya S, Tavassoli M. Hereditary and environmental risk factors: clinical and laboratory risk markers for head and neck specials oral, cancer and precancer. *European Journal of Cancer Prevention*. 1996;5:5-17.
307. Bruun JP. Time lapse by diagnosis of oral cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1976;42:139-49.
308. Diz Dios P, Padrón González N, Seoane Lestón J, Tomás Carmona I, Limeres Posse J, Varela-Centelles P. "Scheduling delay" in oral cancer diagnosis: a new protagonist. *Oral Oncology*. 2005;41:142-6.
309. Shafer WG. Initial mismanagement and delay in diagnosis of oral cancer. *Journal of the American Dental Association*. 1975;90:1262-4.

Bibliografía

310. Andersen BL, Cacioppo JT. Delay in seeking a cancer diagnosis: delay stages and psychophysiological comparison processes. *The British Journal of Social Psychology*. 1995;34:33-52.

311. Allison P, Locker D, Feine JS. The role of diagnostic delays in the prognosis of oral cancer: a review of the literature. *Oral Oncology*. 1998;34:161-70.

312. McGurk M, Chan C, Jones J, O'regan E, Sherriff M. Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2005;43:281-4.

313. Allison P, Franco E, Feine J. Predictors of professional diagnostic delays for upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncology*. 1998;34:127-32.

314. Brouha XDR, Tromp DM, Hordijk G-J, Winnubst JAM, Leeuw JRJ de. Oral and pharyngeal cancer: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head & Neck*. 2005;27:939-45.

315. Guay AH. Access to dental care: solving the problem for underserved populations. *Journal of the American Dental Association*. 2004;135:1599-605.

316. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Miñano F. Knowledge and attitudes about oral cancer among dentists in Spain. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2010;16:129-33.

317. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1996;46:5-27.

318. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to

Bibliografía

the tongue and floor of the mouth. *American Journal of Surgery*. 1986;152:345-50.

319. Facione NC. Delay versus help seeking for breast cancer symptoms: a critical review of the literature on patient and provider delay. *Social Science & Medicine*. 1993;36:1521-34.

320. Porta M, Gallén M, Malats N, Planas J. Influence of "diagnostic delay" upon cancer survival: an analysis of five tumour sites. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1991;45:225-30.

321. Hackett TP, Cassem NH, Raker JW. Patient delay in cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1973;289:14-20.

322. Jovanovic A, Kostense PJ, Schulten EA, Snow GB, Waal I van der. Delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma; a report from The Netherlands. *European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology*. 1992;28B:37-8.

323. Amir Z, Kwan SY, Landes D, Feber T, Williams SA. Diagnostic delays in head and neck cancers. *European Journal of Cancer Care*. 1999;8:198-203.

324. Kerdpon D, Sriplung H. Factors related to delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncology*. 2001;37:127-31.

325. Hollows P, McAndrew PG, Perini MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *British Dental Journal*. 2000;188:262-5.

Bibliografia

326. Scott SE, Grunfeld EA, McGurk M. The idiosyncratic relationship between diagnostic delay and stage of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2005;41:396-403.
327. Carvalho AL, Pintos J, Schlecht NF, Oliveira BV, Fava AS, Curado MP, Kowalski LP, Franco EL. Predictive factors for diagnosis of advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2002;128:313-8.
328. Allison P, Franco E, Black M, Feine J. The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncology*. 1998;34:147-53.
329. Kumar S, Heller RF, Pandey U, Tewari V, Bala N, Oanh KT. Delay in presentation of oral cancer: a multifactor analytical study. *The National Medical Journal of India*. 2001;14k:13-7.
330. Tromp DM, Brouha XDR, Hordijk G-J, Winnubst JAM, Leeuw RJ de. Patient and tumour factors associated with advanced carcinomas of the head and neck. *Oral Oncology*. 2005;41:313-9.
331. O'Sullivan E. Some insights into the potential for the earlier detection of oral cancer: a population-based study. In: 7th International Congress on Oral Cancer, April 2001. *Oral Oncology*. 2001;37:553.
332. Seoane J, Varela-Centelles PI, Walsh TF, Lopez-Cedrun JL, Vazquez I. Gingival squamous cell carcinoma: diagnostic delay or rapid invasion? *Journal of Periodontology*. 2006;77:1229-33.
333. Evans SJ, Langdon JD, Rapidis AD, Johnson NW. Prognostic significance of STNMP and velocity of tumor growth in oral cancer. *Cancer*. 1982;49:773-6.

Bibliografia

334. Kaufman S, Grabau JC, Loré JM. Symptomatology in head and neck cancer: a quantitative review of 385 cases. *American Journal of Public Health*. 1980;70:520-2.

335. Kantola S, Jokinen K, Hyrynkangas K, Mäntyselkä P, Alho OP. Detection of tongue cancer in primary care. *The British Journal of General Practice*. 2001;51:106-11.

336. Scott SE, Grunfeld EA, McGurk M. Patient's delay in oral cancer: A systematic review. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2006;34:337-43.

337. Cruz GD, Salazar CR, Morse DE. Oral and pharyngeal cancer incidence and mortality among Hispanics, 1996-2002: the need for ethnoregional studies in cancer research. *American Journal of Public Health*. 2006;96:2194-200.

338. McLean A, LeMay W, Vila P, Wegner M, Remington P. Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality among Wisconsin residents, 1999-2002. *Wisconsin Medical Journal*. 2006;105:32-5.

339. Morse DE, Kerr AR. Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence, mortality and survival among black and white Americans. *Journal of the American Dental Association*. 2006;137:203-12.

340. Faria PR de, Cardoso SV, A Nishioka S de, Silva SJ, Loyola AM. Clinical presentation of patients with oral squamous cell carcinoma when first seen by dentists or physicians in a teaching hospital in Brazil. *Clinical Oral Investigations*. 2003;7:46-51.

341. Syme SE, Drury TF, Horowitz AM. Maryland dental hygienists' knowledge and opinions of oral cancer risk factors and diagnostic procedures. *Oral Diseases*. 2001;7:177-84.

Bibliografia

342. Gornick ME, Eggers PW, Reilly TW, Mentnech RM, Fitterman LK, Kucken LE, Vladeck BC. Effects of race and income on mortality and use of services among Medicare beneficiaries. *The New England Journal of Medicine*. 1996;335:791-9.
343. Horowitz AM, Drury TF, Canto MT. Practices of Maryland dentists: oral cancer prevention and early detection-baseline data from 1995. *Oral Diseases*. 2000;6:282-8.
344. Penchansky R, Thomas JW. The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction. *Medical Care*. 1981;19:127-40.
345. Scully C, Malamos D, Levers BG, Porter SR, Prime SS. Sources and patterns of referrals of oral cancer: role of general practitioners. *British Medical Journal*. 1986;293:599-601.
346. Schnetler JF. Oral cancer diagnosis and delays in referral. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 1992;30:210-3.
347. Amsel Z, Strawitz JG, Engstrom PF. The dentist as a referral source of first episode head and neck cancer patients. *Journal of the American Dental Association*. 1983;106:195-7.
348. Adams RJ, Pullon PA, Lee F. Expanding the role of the dentist in the detection of oral and laryngeal cancer. *Journal of the American Dental Association*. 1974;89:607-10.
349. Lim K, Moles DR, Downer MC, Speight PM. Opportunistic screening for oral cancer and precancer in general dental practice: results of a demonstration study. *British Dental Journal*. 2003;194:497-502.

Bibliografía

350. Robbins G, Conte A, Leach J, McDonald M. Delay in the diagnosis and treatment of cancer. *The Journal of the American Medical Association*. 1950;143:546-48.
351. Holland J. Psychologic aspects of cancer. In: Holland J, Frei E, eds. *Cancer Medicine*. 2ª ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1982:1175-7.
352. Trocino L, Byers JF, Peach AG. Nurses' attitudes toward patient and family education: implications for clinical nurse specialists. *Clinical Nurse Specialist CNS*. 1997;11:77-84.
353. Marin H. Cooperation between the dental and medical professions in the fight against cancer. *International Dental Journal*. 1993;43:609-11.
354. Axéll T. The professional role of the dentist under the aspects of precancer and cancer diagnosis and management. *International Dental Journal*. 1993;43:609-11.
355. Mackillop WJ, Zhou Y, Quirt CF. A comparison of delays in the treatment of cancer with radiation in Canada and the United States. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1995;32:531-9.
356. Joshi A, Doyle L, Worthington HV, Rood JP. Direct access day case oral surgery. *British Dental Journal*. 2000;188:452-6.
357. Garzino-Demo P, Dell'Acqua A, Dalmaso P, Fasolis M, La Terra Maggiore GM, Ramieri G, Berrone S, Rampino M, Schena M. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2006;34:344-50.

Bibliografía

358. McDowell JD. An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006;39:277-94.
359. Scott SE, Grunfeld EA, Main J, McGurk M. Patient delay in oral cancer: a qualitative study of patients' experiences. *Psycho-Oncology*. 2006;15:474-85.
360. Holland J. *Psychologic aspects of cancer*. 2ª ed. (Holland J, Frei E, eds.). *Cancer Medicine*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1982:1175-7.
361. Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatrics and Genetics*. 1989;10:179-84.
362. Brouha X, Tromp D, Hordijk G-J, Winnubst J, De Leeuw R. Role of alcohol and smoking in diagnostic delay of head and neck cancer patients. *Acta Oto-laryngologica*. 2005;125:552-6.
363. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *The Journal of the American Medical Association*. 2000;283:2008-12.
364. American Joint Committee of Cancer. *Manual for staging of cancer*. 5ª ed. (Henson D, Huntter R, Kennedy B, eds.). Philadelphia: Lippincott; 1997:34.
365. Takkouche B, Cadarso-Suárez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*. 1999;150:206-15.

Bibliografía

366. Sutton A, Smith G, Schneider M, Zinder C. *Methods for meta-analysis in medical research*. (Sons JW&, ed.). Chichester, England; 2000:115.
367. Egger M, Smith G, Schneider M, Zinder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*. 1997;315:629-34.
368. Costa-Bouzas J, Takkouche B, Cadarso-Suárez C, Spiegelman D. HEpiMA: software for the identification of heterogeneity in meta-analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2001;64:101-7.
369. Khoo SP, Shanmuhasuntharam P, Mahadzir WM, Tay KK, Latif A, Nair S. Factors involved in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma in Malaysia. *Asia-Pacific Journal of Public Health*. 1998;10:49-51.
370. Teppo H, Alho O-P. Relative importance of diagnostic delays in different head and neck cancers. *Clinical Otolaryngology*. 2008;33:325-30.
371. Morelatto RA, Herrera MC, Fernández EN, Corball AG, López de Blanc SA. Diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma in two diagnosis centers in Córdoba Argentina. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2007;36:405-8.
372. Mashberg A, Merletti F, Boffetta P, Gandolfo S, Ozzello F, Fracchia F, Terracini B. Appearance, site of occurrence, and physical and clinical characteristics of oral carcinoma in Torino, Italy. *Cancer*. 1989;63:2522-7.
373. Mehregan D. Immunohistochemistry: a prognostic as well as diagnostic tool? *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 1996;15:317-25.

9. ÍNDICE DE TABLAS

9. Índice de tablas

Tabla 1: Principales técnicas que contribuyen al diagnóstico del cancer.....	40
Tabla 2: Principales debilidades de los sistemas de detención basados en la luz.....	41
Tabla 3: Estudios sobre el retraso diagnóstico en el cancer oral. Una perspectiva internacional.....	79
Tabla 4: Estudio específico de riesgos relativos (RR) y intervalos de confianza 95% (IC) del cancer orofaríngeo y el retraso diagnóstico	97
Tabla 5: Odds Ratio agrupados (RR) y intervalos de confianza 95% (IC) de tumores orofaríngeos y retraso diagnóstico.....	98
Tabla 6: Características de los casos y intervalo desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico.....	115
Tabla 7: Distribución de las variables de acuerdo a la condición de los pacientes durante el seguimiento	116
Tabla 8: Modelo de regression de Cox para predecir la supervivencia ajustada por retraso diagnóstico, estadio tumoral y puntuación de Ki-67.....	117

10.ÍNDICE DE FIGURAS

10. Índice de figuras

Figura 1: Tasa cruda/100.000 habitantes de hombres y mujeres gallegos desglosado por provincias comparada con la media de España desde 1975-2008.....	23
Figura 2: Mortalidad por cáncer oral. (Tasas estandarizadas a la población mundial).....	49
Figura 3: Mortalidad por cáncer oral en Europa (Tasas estandarizadas a la población mundial).....	50
Figura 4: Relación entre desarrollo económico e incidencia y mortalidad por cáncer oral (tasas por 100.000 habitantes y año).....	51
Figura 5: Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer oral y labio en España en 50 años.....	55
Figura 6: Tipos de retraso diagnóstico en cáncer oral.....	80
Figura 7: <i>Forest plot</i> de los estudios de retraso diagnóstico y estadio del cáncer orofaríngeo.....	99
Figura 8: <i>Funnel plot</i> de los estudios de retraso diagnóstico y estadio de cancer orofaríngeo.....	100
Figura 9: . Curvas de supervivencia para los resultados de interes: a. Mortalidad total de la muestra; b. Curvas de supervivencia del retraso diagnóstico; c. Curva de supervivencia para el estadio tumoral; d. Curva de supervivencia de los valores de Ki-67.....	111
Figura 10: Supervivencia debida al retraso diagnóstico, A Pacientes con $Ki \leq 39$; B Pacientes con $Ki \geq 40$	111

11. Anejos

Anejo 1. ¿Es el diagnóstico precoz del cáncer oral un objetivo factible? ¿Quién tiene la culpa del retraso diagnóstico?

Oral Diseases (2010) 16, 333–342. doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01642.x
© 2010 John Wiley & Sons A/S
All rights reserved
<http://www.blackwellmunksgaard.com>

REVIEW ARTICLE

Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay?

I Gómez¹, S Warnakulasuriya², PI Varela-Centelles¹, P López-Jornet³, M Suárez-Cunheiro¹, P Diz-Dios¹, J Seoane¹

¹Department of Stomatology, School of Medicine and Dentistry, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; ²King's College London Dental Institute at Guy's, King's and St Thomas' Hospitals, London and WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer, London, UK; ³Department of Oral Medicine, School of Dentistry, University of Murcia, Spain

Worldwide, oral cancer has one of the lowest survival rates and poor prognosis remains unaffected despite recent therapeutic advances. Reducing diagnostic delay to achieve earlier detection is a cornerstone to improve survival. Thus, intervention strategies to minimize diagnostic delays resulting from patient factors and to identify groups at risk in different geographical areas seem to be necessary. The identification of a 'scheduling delay' in oral cancer justifies the introduction of additional educational interventions aimed at the whole health care team at dental and medical practices. The access to and the kind of healthcare system in a particular country are also relevant in this context, particularly the referral system. The design of a simple, clear, fail-safe, fast-track referral scheme for those suspected with cancer may diminish greatly the length of the delay. Moreover, there is a need for future investigations, which are methodologically adequate, that consider cultural and geographical aspects and use patient survival as the final outcome, that are able to recognize the agents/factors responsible for diagnostic delay by patients as well as healthcare providers and those attributable to the healthcare systems.

Oral Diseases (2010) 16, 333–342

Keywords: oral cancer; early diagnosis; diagnostic delay; patient delay; professional delay; referral

Oral cancer is a global health problem with increasing incidence and mortality rates (Parkin *et al.*, 2005; Gillison, 2007). The highest age standardized rates of oral cancer are reported in parts of Europe (France,

Hungary, Spain and Croatia), South East Asia (Sri Lanka, Pakistan, Bangladesh and India) and Brazil (IARC, 2004). Geographical variations in oral cancer incidence seem to reflect disparity in the rates of tobacco, areca nut and alcohol consumption (Warnakulasuriya, 2009).

Moreover, rising trends of oral cancer in young and middle-aged men, particularly of tongue cancer, have been reported in Brazil, India, several European countries and the USA (Llewellyn *et al.*, 2001). Worldwide, oral cancer has one of the lowest survival rates and remains unaffected despite recent therapeutic advances (CRUK, 2005).

Variables such as age, gender, immunological or nutritional status, size and location of the tumour, disease stage, nodal status, oncogene expression, proliferation markers and DNA content have been assessed as independent prognostic markers for oral cancer (Montoro *et al.*, 2008; Rapidis *et al.*, 2009). However, tumour stage at diagnosis is recognized as the most important prognostic marker for oral squamous cell carcinoma (Massano *et al.*, 2006). Unfortunately, almost half of the oral cancers are diagnosed at advanced stages (III or IV), with 5-year survival rates ranging from 20% to 50%, depending on tumour sites (Neville and Day, 2002; Warnakulasuriya, 2009) and an upward trend in oral cancer mortality was recorded in most European countries up to the late 1980s (LaVecchia *et al.*, 2004). Early detection is a cornerstone to improve survival and to reduce diagnostic delay. High mortality is frequently associated with advanced stages and positive neck metastasis (Rogers *et al.*, 2009).

What is diagnostic delay in oral cancer?

Several research groups have studied the concept of delay in diagnosis of oral cancer, but using heterogeneous criteria (Allison *et al.*, 1998a), which could in part explain the intercountry differences observed in diagnostic delay of oral cancer (Table 1). During the 1970s,

Correspondence: Prof. Saman Warnakulasuriya, King's College London Dental Institute at Guy's, King's and St Thomas' Hospitals, London and WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer, Denmark Hill campus, Bessmer Rd, London SE 5 9RS, UK. Tel: +44 20 3 299 2430, Fax: 020 3299 3624, E-mail: s.warne@kcl.ac.uk

Received 26 February 2009; revised 14 September 2009; accepted 4 October 2009

Table 1 Reports on diagnostic delay of oral cancer. An international perspective

Report	Country	Location	Patients	Median of the delay	Delay > 3 months (%)	Delay range
Elwood and Gallagher (1985)	Canada	Mouth	134	3 months	64 (> 2 months)	NA
Jovanovic <i>et al</i> (1992)	Holland	Mouth	50	46 days	NA	14–724 days
Kowalski (1994)	Brazil	Mouth and oropharynx	336	NA	57.4	NA
Gorsky and Dayan (1995)	Israel	Mouth and oropharynx	543	4 months	NA	NA
Wildt <i>et al</i> (1995)	Denmark	Mouth	167	4 months	NA	19–783 days
Allison <i>et al</i> (1998c)	Canada	Upper aerodigestive tract	199	NA	58.5	NA
Kerdpon and Sriplung (2001a,b)	Thailand	Mouth and lip	161	141.8 days (mean)	NA	0–1085 days
Pitiphat <i>et al</i> (2002)	Greece	Mouth and pharynx	105	30 days	20 (> 3.5 weeks)	0–170 days
Carvalho <i>et al</i> (2002)	Brazil	Lip, mouth, oropharynx	417	NA	27.57 (> 2 months)	NA
Onizawa <i>et al</i> (2003)	Japan	Mouth	152	2.7 months		0.4–63 months
McGurk <i>et al</i> (2005)	UK	H & N	613	3 months	51.22	NA
Tromp <i>et al</i> (2005)	Holland	H & N	306	NA	78.4	NA
Scott <i>et al</i> (2005)	UK	Mouth	245	3 months	44	0–36 months
Brouha <i>et al</i> (2007) ^a	Holland	H&N	306	14 days	NA	0–570 days

NA, not available; H&N, head and neck.

^aSpecialist's delay; median delay of 14 days for diagnosis, additional delay of 21 days for the work-up.

the prognostic relevance of the time lapse in diagnosis of oral cancer was emphasized and two time factors were considered: (i) the time that elapses from the first symptoms until the patient consults a physician or a dentist and (ii) the period during which the patient is under professional care up until a final diagnosis is made (Shafer, 1975; Bruun, 1976). Since then, different models of diagnostic delay in oral cancer have been proposed (Andersen *et al*, 1995). Nowadays, diagnostic delay is most often categorized as (i) *patient delay* – the period between the patient first noticing a sign or symptom and their first consultation with a health care professional concerning that sign or symptom (Yu *et al*, 2008; Teppo and Alho, 2009); and (ii) *provider/professional delay* – the period from the patient's first consultation with a health care professional and the definitive pathological diagnosis (Teppo and Alho, 2008; Yu *et al*, 2008). The overall diagnostic delay would include the period elapsed since the first symptom or sign until the definitive diagnosis.

Other ways of assessing 'time intervals' in the diagnostic pathway have been recently brought to the attention of the scientific community: *1st stage*: since the first symptom until the first contact with a healthcare professional; *2nd stage*: since the first visit to a healthcare professional until a referral letter is written; *3rd stage*: since issuing the referral letter until the first consultation at a specialized service and *4th stage*: since the first visit to the specialized service until a definitive diagnosis is reached (Onizawa *et al*, 2003). Furthermore, the delay encountered after definitive diagnosis, i.e. time to treatment, could also be considered (Peacock *et al*, 2008). This approach to stage the diagnostic pathway introduces some degree of complexity to data collection and allows the attribution of data to each of the above

stages during retrospective analyses. Such estimates are needed if we are to formulate measures to improve referral guidelines to tackle diagnostic delays.

How do we measure diagnostic delay?

Diagnostic delay is measured by the number of days elapsed since the patient notices the first sign and/or symptom until a definitive diagnosis is reached. Many authors have used the mean or the median of the time distribution to categorize the diagnostic delay (Pitiphat *et al*, 2002; Onizawa *et al*, 2003; McGurk *et al*, 2005). The latter is more frequently used because it is not affected by extreme values and the distributions usually have very wide ranges. Other authors choose an arbitrary time point (more than 30 days) to discriminate between delayed and non-delayed cases (Brouha *et al*, 2005a; Tromp *et al*, 2005). Other arbitrary time points have also been considered (Pitiphat *et al*, 2002) under the assumption that the proposed time point was the minimum amount of time necessary to perform a definitive diagnosis of a suspicious lesion. Some authors have divided diagnostic delay into three intervals (< 1, 1–3 and > 3 months) (Carvalho *et al*, 2002; Tromp *et al*, 2005) and/or define it as a continuous variable without a specific time point (Hollows *et al*, 2000; Kerdpon and Sriplung, 2001a,b). Several studies suggest that 30% of patients delay seeking help for more than 3 months following the discovery of symptoms of oral cancer (Scott *et al*, 2006a).

Who is to blame?

Since Shafer's US study in 1975 that identified a 14.8% of mismanaged or delayed patients in a sample of 779

without strategies to diminish patient's memory bias and frequently classify the length of delay into categories with insufficient sample sizes. Moreover, the study of samples with heterogeneous intra oral locations introduces confounding factors in the analysis, as the patient's self-perception and self-exploration abilities depend on the site of the tumour (Wildt *et al*, 1995; Allison *et al*, 1998a; O'Sullivan, 2001; Tromp *et al*, 2005). For example, gingival locations are associated with advanced stages at diagnosis because of the early invasion of the adjacent bone tissue (T4 primary tumour) (Seoane *et al*, 2006), yet could present without time delay.

This lack of agreement may also be as a result of the different types of data collected, e.g.: continuous variables (Wildt *et al*, 1995; Hollows *et al*, 2000; Kantola *et al*, 2001; Kumar *et al*, 2001) vs categorical variables (Allison *et al*, 1998b; Kerdpon and Sriplung, 2001a,b), and to the different recording sources of patient delay data (standard questionnaires, interviews, hospital records, etc.). Different velocities of tumour growth could also reflect why some tumours remain small in size, despite delay. It could well happen that certain cancers remain silent during the initial stages and only induce detectable symptoms when they reach an advanced phase. This phenomenon could veil an idiosyncratic relationship between stage and delay (Scott *et al*, 2005). In this sense, the tumour growth rate constitutes a confounding factor in the study of the relationship between diagnostic delay and tumour stage. It has also been suggested that patients with very biologically aggressive tumours have a bad prognosis not necessarily due to any diagnostic delay, and tumours with low proliferative activity elicit good prognosis despite a long diagnostic delay (Kaufman *et al*, 1980; Evans *et al*, 1982; Allison *et al*, 1998a). In any case, a recent meta-analysis aimed at studying the strength of the association between diagnostic delay and tumour stage showed that diagnostic delay is a risk factor for tumour growth. The association is stronger when the study is restricted to oral cancer, particularly when the delay is longer than 1 month. The probability for delayed patients to present an advanced-stage oral cancer at diagnosis is 30% higher than that of a non-delayed patient (Gomez *et al*, 2009). We consider that new studies with sound epidemiological design and analysis may shed more light on the association between diagnostic delay and tumour stage in oral cancer. These studies must use standardized criteria to measure diagnosis and strategies to minimize recall bias. In addition, tumour proliferating activity should be measured (Gomez *et al*, 2009).

Is diagnostic delay related to survival from oral cancer?

Clinical stage at the time of diagnosis is recognized as the most important factor in survival following head and neck cancer (Allison *et al*, 1998a; McGurk *et al*, 2005). To the best of our knowledge, the studies that have specifically assessed the relationship of patient delay in

oral cancer and how it affects prognosis or survival are scarce (Wildt *et al*, 1995; Kantola *et al*, 2001; Kowalski and Carvalho, 2001). The association between shorter diagnostic delay and higher survival rates is also controversial, as different reports could not demonstrate an impact of diagnostic delay on survival from head and neck carcinomas (Wildt *et al*, 1995; McGurk *et al*, 2005), particularly when dealing with tongue cancer where the impact of delays on survival was insignificant and often paradoxical: shorter delays showed a trend towards impaired survival (Teppo and Alho, 2008, 2009).

However, recent evidence shows that early diagnosis can significantly decrease the morbidity associated with treatment and may improve overall long-term survival (Peacock *et al*, 2008). Diagnostic delays have been shown to have prognostic significance in certain head and neck cancers: longer diagnostic delays worsened survival markedly in laryngeal cancer. Cut-off points at which the delays showed significant adverse impact on prognosis were ≥ 3 months in patient delay and ≥ 6 months in professional delay (Teppo and Alho, 2008). Furthermore, longer professional delay is an independent determinant of poor prognosis in laryngeal cancer (Teppo *et al*, 2003; Teppo and Alho, 2009). In this respect, methodologically sound reports have been able to demonstrate that diagnostic delay was associated with an increased risk of recurrence and oral cancer mortality, even for tongue sites (Kantola *et al*, 2001; Sandoval *et al*, 2009).

Can patients at risk of diagnostic delay be identified?

To identify patient factors for delay in oral cancer, a small number of well-designed investigations have been performed. These were reviewed by Scott *et al* (2006a). These studies have evaluated the association of sociodemographic and clinical variables, health-related behaviours and psychosocial factors with patient delay (Wildt *et al*, 1995; Allison *et al*, 1998b; Hollows *et al*, 2000; Kantola *et al*, 2001; Kerdpon and Sriplung, 2001a,b; Kumar *et al*, 2001; Onizawa *et al*, 2003; Brouha *et al*, 2005a; Rogers *et al*, 2007). Only a Thai report, using multivariate analyses, identifies the use of traditional herbal medication before visiting a healthcare professional as a significant independent predictor of patient delay (Kerdpon and Sriplung, 2001a,b). Neither sociodemographic variables (age, gender, marital status, area of residence, religion or education) (Wildt *et al*, 1995; Kantola *et al*, 2001; Kerdpon and Sriplung, 2001a,b; Onizawa *et al*, 2003; Brouha *et al*, 2005a) nor health-related behaviours (smoking, alcohol or betel quid use) could be related to patient delay (Hollows *et al*, 2000; Kerdpon and Sriplung, 2001a,b; Onizawa *et al*, 2003; Brouha *et al*, 2005a), except in one Dutch study that identified heavy drinking and heavy smoking to be associated with patient delay (Brouha *et al*, 2005a). This group also reported that patients' care-seeking behaviour contributes to an increased or lowered risk of delay (Tromp *et al*, 2005). For tongue cancer, longer patient delays and increased co-morbidity

were associated (Teppo and Alho, 2009). Socioeconomic status was associated (univariate analysis) with patient delay in India (Kumar *et al*, 2001). Younger patients (under the age of 45 years) could be delayed in the referral process as cancer is not suspected in that age group (Llewellyn *et al*, 2004). Psychosocial factors may play a role, but research in this area is meagre, theoretical and of poor quality (Scott *et al*, 2006b). More recent investigations into psychological factors involved in delay by patients indicate the importance of competing priorities, symptom misattribution perceived inability to access care and attempts to self-medicate prior to consulting a health care professional (Scott *et al*, 2008, 2009). Thus, application of psychosocial theoretical models to the investigations in the field of diagnostic delay should be attempted, as the perception of the signs of cancer by the individual may be misunderstood and lead the patient to erroneous behavioural responses that may adversely affect his/her demands or access to care (Scott *et al*, 2005). It seems necessary to support investigations aimed at understanding the role of patient delay in oral cancer in different geographical locations to harvest information that facilitates the design of public health interventions for early diagnosis of oral cancer amongst the identified risk groups. Following this trend, self-examination has the potential to enable patients to detect asymptomatic cancers at early stages (Peacock *et al*, 2008). Patients without symptoms might visit a health care professional every 6 or 12 months. Any self-examination conducted between these intervals might result in the detection of lesions before symptoms develop (Peacock *et al*, 2008). In addition, information campaigns about oral cancer based on media advertising, such as newspaper articles, TV/radio broadcasts, advertisements on billboards, etc., can be useful to raise cancer awareness, but its effects are generally transitory and the message is sometimes misunderstood (Stahl *et al*, 2004). However, information leaflets have a significant effect in raising the long-term oral cancer knowledge and secondary effect on disease awareness among the public (Petti and Scully, 2007).

Does the accessibility to the healthcare system condition the diagnostic delay?

The issue of the influence of the accessibility of the healthcare system on cancer diagnosis has been subjected to very little research (Diz-Dios *et al*, 2005). The accessibility, defined as the ability to obtain services based on oral health needs, can be limited by financial, structural and personal barriers (cultural, spiritual or language differences) and how health care systems operate.

Serious disparities in access to health care (Penchansky and Thomas, 1981) and, in particular, to oral health services exist across Europe, especially for low-income populations (uninsured, migrant, homeless, nursing home residents of institutions, elderly people, etc.). Ethnoregional differences have also been identified in the United States in terms of incidence and mortality rates of oral and pharyngeal cancers, affect-

ing particularly Hispanic and African-American males (Cruz *et al*, 2006; McLean *et al*, 2006). Moreover, disparities in oral and pharyngeal cancer incidence, mortality and survival have been disclosed among black and white Americans (Morse and Kerr, 2006). This may result not only from the variation in the access to oral health care, but also from the different exposition to risk factors or from the limited resources in detection and prevention methods available for these individuals and population groups.

A recent meta-analysis has confirmed that oral cancer incidence is moderately associated with social and economic deprivation, with the highest rates occurring in the most disadvantaged sections of the population (Conway *et al*, 2008). In many developing countries, the imbalance in the distribution of resources for oral healthcare and lack of primary care providers is an issue of social and political concern. To minimize these structural barriers, some countries have developed strategies focussed on improving access problems, such as providing incentives to dentists to serve people enrolled in primary oral care services, and utilizing the primary health care approach for case-detection (Warnakulasuriya *et al*, 1984).

The geographical accessibility measures the extent to which services available and accessible to population will vary according to local means of transportation, as well as the local topography. In Europe, a 30-min travelling time from home or workplace may be considered a reasonable access. However, levels of acceptability can differ from country to country and, hence, should be defined by the local conditions. The use of these indicators of geographical accessibility may be a useful tool for oral healthcare planners to identify geographical areas at risk.

The improvements in the population's health education as well as its awareness of the need for equity, equality and accessibility to healthcare services have highlighted the imperfections in the organization of health services (Allison *et al*, 1998b). The identification of a 'scheduling delay' in oral cancer justifies the introduction of 'technical filters', able to discriminate patients with signs and symptoms that could be related to oral cancer, in the reception of healthcare centres.

Despite the fact that dental hygienists have been identified as vital to strategic interventions aimed at reducing missed opportunities for identification of high-risk groups for oral cancer, their potential contribution in the dental team for oral cancer detection schemes has not been harnessed. Their unique role in the early detection of oral cancer and the delivery of health educational messages reducing risk for this disease has been examined in questionnaire studies (Syme *et al*, 2001; Alonge and Naredran, 2003; Lopez-Jornet *et al*, 2007), but not demonstrated. Additional educational interventions for oral hygienists aimed at reducing the scheduling delay seem to be necessary (Diz-Dios *et al*, 2005; Lopez-Jornet and Camacho-Alonso, 2006). Such educational activities should also be programmed for the receptionists at dental offices and clinical nurse specialists (Trocino *et al*, 1997).

What can be done to increase accessibility?

Strategies to diminish overall diagnostic delay must include political measures that assure a reduction in the time needed to see a healthcare professional and the optimization of the oral primary care services, which need to be accessible to all, particularly to underserved populations. Moreover, specific educational measures aimed at giving selective access and priority to patients at high risk or with signs or symptoms of oral cancer seem to be particularly required. It was heartening to note that Spanish dentists do accurately prioritize patients seeking consultations for an oral cancer symptom compared with routine complaints (Lopez-Jornet and Camacho-Alonso, 2006).

In this sense, the 'waiting lists' are a relevant problem for all national health systems that grant citizens a free access to the healthcare system. Despite the existence of waiting lists, it is needed to ease activity planning and to favour an optimization of the existing resources, as the waiting lists substantially increase the scheduling delay in oral cancer. In this environment, access for the patients to a healthcare centre is very variable depending on his/her disorder; however, it is mandatory to warrant a rapid appointment to patients suspicious of having symptoms of oral cancer. To this end, 'Two weeks wait' system was rolled out in December 2000 for Head and Neck cancer referrals in the United Kingdom (Department of Health, 2000; NIHCE, 2005). An audit of this initiative in the UK indicates that a high proportion of non-malignancies could come via the fast-track system to the hospitals because of low sensitivity of visual detector guidelines (Singh and Warnakulasuriya, 2006).

There are some countries where access to the healthcare system has some limitations that are adversely influencing marginal and lower-income (older than 65 included), uninsured groups (Gornick *et al.*, 1996). In certain situations, the insurance covers expensive and complicated surgical procedures for the treatment of oral cancer but does not include routine, inexpensive dental procedures, including oral examinations for screening of oral cancer. Dental services are not affordable for low-income patients in many countries and thus, it is more likely that at-risk population visits a physician rather than a dentist. In these situations, an opportunistic oral examination should be performed for these patients during routine medical examinations (Penchansky and Thomas, 1981; Allison *et al.*, 1998b; Horowitz *et al.*, 2000; Yellowitz *et al.*, 2000). Clinical presentation of oral cancer first seen by a dentist or physician could also be somewhat different (De Faria *et al.*, 2003) and dentists may diagnose lower stage cancers (Holmes and Homer, 2003). Understanding practices of dental health professionals is vital to assess their contribution to reduce any delays in cancer prevention (Kujan *et al.*, 2006).

Another factor to be taken into account is the time elapsed since the patient makes an appointment and is actually seen by a health professional. A scheme of priorities should be established, based upon the national load of cancer, availability of resources and capability of

the healthcare system to develop programmes, with measurable objectives and aimed at obtaining results in the short, medium and long term. Accurate defining of a set of signs and symptoms of early oral cancer that should prompt an urgent referral should be achieved in consultation with expert working groups. These should be made available as referral guidelines to primary care physicians and dentists.

What makes a healthcare professional delay oral cancer diagnosis?

Professional diagnostic delay in oral cancer has several definitions in the literature: the time elapsed since the first consultation to a healthcare professional until the first consultation to the treating professional (Allison *et al.*, 1998b), or until the appointment for treatment (Kowalski *et al.*, 1994). It has also been defined as the time since first consultation to the receipt of the referral letter at the specialized services (Scully *et al.*, 1986; Schnelzer, 1992; Hollows *et al.*, 2000). However, the commonly accepted definitions consider the time elapsed since the first consultation by a healthcare professional until a definitive diagnosis is reached (Dimitroulis *et al.*, 1992; Wildt *et al.*, 1995; Hollows *et al.*, 2000) or treatment is instituted. Both these definitions employed by research groups and the grouping or ungrouping of the different time periods make comparisons difficult. This accounts for the reduced number of reviews addressing this issue.

Some causes of professional delay due to patient factors have been suggested: sociodemographic (age, gender and race); previous health experiences (previous professional and family experiences with cancer, routine screening practices); lack of known aetiological factors (alcohol, tobacco, etc.); cognitive interpretation of the symptoms (ignorance/knowledge); conflict of responsibilities (patient co-morbidity) and distance to/existence of specialized referral services (Allison *et al.*, 1998a).

There are no reports relating professional diagnostic delay either with sociodemographic features of the clinicians, or with their health experiences. However, there are a number of studies investigating a hypothetical relationship between the academic degrees of the clinicians and how this relates to the rapidity of diagnosis- particularly between dentists and general medical practitioners- with equivocal results (Adams *et al.*, 1974; Amsel *et al.*, 1983; Scully *et al.*, 1986; Gorsky and Dayan, 1995; Allison *et al.*, 1998b; Holmes and Homer, 2003; Llewellyn *et al.*, 2004). Certain research groups find that general medical practitioners refer oral cancer patients quicker than do dentists, putting this down to a higher index of suspicion by the former (Scully *et al.*, 1986; Schnelzer, 1992), whereas other researchers attribute this phenomenon to the high prevalence of ulcerated lesions within the oral cavity caused by inflammatory processes and to the low incidence of oral cancer (Onizawa *et al.*, 2003). Dental clinicians who are more familiar with these oral lesions offer some form of treatment instead of the option of an immediate referral, which would be chosen by the

general medical practitioners, who are less comfortable with the management of such lesions (Onizawa *et al.* 2003). This trend has been observed even after the introduction of new clinical practice guidelines that should have made clinicians feel more secure when dealing with such referral processes, rather than delaying patient referral (McLeod *et al.* 2005). Moreover, some knowledge gaps have been identified among general medical and dental practitioners and undergraduate students in their awareness of oral cancer risk factors and the application of preventive measures (Carter and Ogden, 2007; Gillison, 2007; Ni Riordain and McCreary, 2009) as well as a worrying ignorance on changes (signs) associated with early forms of oral cancer (Carter and Ogden, 2007). Early oral cancer often causes only subtle changes or is asymptomatic (McGurk *et al.* 2005; Yu *et al.* 2008), besides the individual's interpretation of potentially malignant oral symptoms is often misguided (Scott *et al.* 2007). In this situation, ignorance of early signs of oral cancer may be the most important delaying factor. Erythroplakia, as the most frequent clinical presentation of early oral carcinoma, followed by erythroleukoplakia and leukoplakia are particularly mistaken and their recognition needs to be emphasized in future teaching of both medical and dental students and health care professionals (Carter and Ogden, 2007). Diagnosis of small-sized carcinomas should also include carcinomas smaller than 2 cm of diameter and depths of invasion lower than 4 mm (Woolgar, 2006), as tumour thickness is a very exact predictor for subclinical node metastases, local recurrence and survival (Gonzalez-Moles *et al.* 2002).

However, several reports support the emerging opinion that asymptomatic cancers are more likely to be detected in a dental setting (Axell, 1993), and a dental care provider is more likely to detect a lesion during a routine appointment than a medical provider (Gellrich *et al.* 2003; Holmes and Homer, 2003; Lim *et al.* 2003), thus reducing the overall diagnostic delay. The findings reported in these studies are backed by a recent report that states that head and neck cancer patients who were not under the regular supervision and care of a dentist were more likely to have longer diagnostic delay (Yu *et al.* 2008).

Identified causes of professional diagnostic delay were not to practice a full clinical examination (Robbins *et al.* 1950), unspecific or inflammatory clinical signs (Bruun, 1976), low index of suspicion (Holland, 1982) and lack of familiarity and experience with the disease (Guggenheimer *et al.* 1989). Co-morbidity has also been suggested (Allison *et al.* 1998b), as in these situations the clinicians tend to prioritize the stabilization of the existing disease before paying attention to new symptoms.

The characteristics of the patient and the kind of relationship he/she maintains with the clinician (attendance pattern) may have a part in the professional delay, as well as the age of the patient and holding a university degree may reduce the professional delay (Allison *et al.* 1998b).

Specialist's delay in management of oral cancer or head and neck cancer in larger cancer centres needs to be audited. One such recent report suggests that whereas oral tumours may be diagnosed and treated quickly, others such as glottic carcinomas may take considerable time for diagnosis (Brouha *et al.* 2007). Unsurprisingly, large (T3–T4) tumours showed significantly less specialist delay than small tumours (T1–T2). In this Dutch study, specialist delay ranged from 0 to 570 days, with a median of 14 days. It took a further 21 days for the work-up and the waiting time for treatment was 47 days.

Conclusions and future researches

The detection of oral cancer at an early stage 'is the most effective means to improve survival and reduce morbidity, disfigurement, duration of treatment and hospital costs associated with this disease' (Scott *et al.* 2008). A review of published studies suggests delay in diagnosis of head and neck, including oral cancer is common (Goy *et al.* 2009). A number of reports have blamed mainly patients (Jovanovic *et al.* 1992; Wildt *et al.* 1995; Tromp *et al.* 2005), clinicians –providers/professional delay – (Kowalski *et al.* 1994; Gorsky and Dayan, 1995; Onizawa *et al.* 2003) or both (Allison *et al.* 1998a,b; Morelato *et al.* 2007) for late diagnosis.

The efforts aimed at early diagnosis of oral cancer should be prioritized towards screening programmes designed to detect the disease during its asymptomatic phases. Patient delay could be reduced by auto-examination of the signs (early clinical manifestations) and by educational interventions aimed at the general population, particularly at those in the risk groups for oral cancer.

Professional diagnostic delay in oral cancer will depend on the interpretation that the clinician makes of the patient's signs and symptoms, consideration given to demographic and social records of the patient and patient's previous experiences. Training and clinical interests, the clinician's index of suspicion and a sound knowledge of the disease presentation also play a role. In this context, to reduce diagnostic delay, it seems mandatory to develop appropriate initiatives to increase knowledge and favour preventive attitudes both at undergraduate and professional (medical and dental) level by life-long learning education.

A distance learning programme to assist in the early detection of oral cancer will soon be available on the World Wide Web (<http://www.oecd.org>), a resource by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and Precancer in the UK. The access to and the kind of healthcare system, particularly the referral system, in a particular country are also relevant. The design of a simple, clear, fail-safe, fast-track referral scheme for those suspected of cancer may diminish greatly the length of the delay. A critical review of the literature suggests the need for future investigations, which are methodologically adequate, that consider cultural and geographical aspects and use patient survival as the final outcome; able to recognize the agents/factors

responsible for diagnostic delay (patient, healthcare provider and health system) and aimed at designing interventions that permit an early diagnosis of oral cancer.

Author contributions

All co-authors contributed equally to the planning, drafting and editing of this manuscript.

References

- Adams RS, Pullon PA, Lee F (1974). Expanding the role of the dentist in the detection of oral and laryngeal cancer. *J Am Dent Assoc* **89**: 607–610.
- Allison P, Locker D, Feine JS (1998a). The role of diagnostic delays in the prognosis of oral cancer: a review of the literature. *Oral Oncol* **34**: 161–170.
- Allison P, Franco E, Feine J (1998b). Predictors of professional diagnostic delays for upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol* **34**: 127–132.
- Allison P, Franco E, Black M, Feine J (1998c). The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol* **34**: 147–153.
- Alonge OK, Naredran S (2003). Opinions about oral cancer prevention and early detection among dentists practising along the Texas-Mexico border. *Oral Dis* **9**: 41–45.
- Amir Z, Kwan SYL, Landes D, Feber T, Williams SA (1999). Diagnostic delays in head and neck cancers. *Eur J Cancer Care (Engl)* **8**: 198–203.
- Amsel Z, Strawitz JG, Engstrom PF (1983). The dentist as a referral source of first episode head and neck cancer patients. *J Am Dent Assoc* **106**: 195–197.
- Andersen BL, Cacioppo JT, Roberts DC (1995). Delay in seeking a cancer diagnosis: delay stages and psychophysiological comparison processes. *Br J Soc Psychol* **34**: 33–52.
- Axell T (1993). The professional role of the dentist under the aspects of precancer and cancer diagnosis and management. *Int Dent J* **43**: 609–611.
- Brouha XDR, Tromp DM, Hordijk GJ, Winnubst JAM, Leeuw JRJ (2005a). Role of alcohol and smoking in diagnostic delay in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* **125**: 552–556.
- Brouha XDR, Tromp DM, Hordijk GJ, Winnubst JAM, Leeuw RJ (2005b). Oral and pharyngeal cancer: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head Neck* **27**: 939–945.
- Brouha XDR, Tromp DM, Koole R, Hordijk GJ, Winnubst JAM, de Leeuw JRJ (2007). Professional delay in head and neck cancer patients: Analysis of diagnostic pathway. *Oral Oncol* **43**: 551.
- Brown B, Barnes L, Mazariagos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL (1989). Prognostic factors in mobile tongue and floor of the mouth carcinoma. *Cancer* **64**: 1195–1202.
- Bruun JP (1976). Time lapse by diagnosis of oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **42**: 139–149.
- Cancer Research UK (2005). Cancerstats. *Oral Cancer UK*. London: Cancer Research UK.
- Carter LM, Ogden GR (2007). Oral cancer awareness of general medical and general dental practitioners. *Br Dent J* **203**: 248–249.
- Carvalho AL, Pintos J, Schlecht NF et al (2002). Predictive factors for diagnosis of advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **128**: 313–318.
- Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LMD (2008). Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer* **122**: 2811–2819.
- Cruz GD, Salazar CR, Morse DE (2006). Oral and pharyngeal cancer incidence and mortality among hispanics, 1996–2002: the need for ethno-regional studies in cancer research. *Am J Public Health* **96**: 2194.
- De Faria PR, Cardoso SV, De A, Nishioka S, Silva SJ, Loyola AM (2003). Clinical presentation of patients with oral squamous cell carcinoma when first seen by dentist or physician in a teaching hospital in Brazil. *Clin Oral Invest* **7**: 46–51.
- Department of Health (2000). *Referral guidelines for suspected cancer*. London: Stationary office.
- Dimitroulis G, Reade P, Wiesenfeld D (1992). Referral patterns of patients with oral squamous cell carcinoma, Australia. *Oral Oncol* **28**: 23–27.
- Diz-Dios P, Padrón-González N, Seoane-Lestón J, Tomas-Carmona I, Limeres-Posse J, Varela-Centelles P (2005). “Scheduling delay” in oral cancer diagnosis: a new protagonist. *Oral Oncol* **41**: 142–146.
- Elwood JM, Gallagher RP (1985). Factors influencing early diagnosis of cancer of the oral cavity. *Can Med Assoc J* **133**: 651–656.
- Ervenne CM, Franco ELF (1989). Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmol Pediatr Genetics* **10**: 179–184.
- Evans SJW, Langdon JD, Rapidis AD, Johnson NW (1982). Prognostic significance of STNMP and velocity of tumour growth in oral cancer. *Cancer* **49**: 7773–7776.
- Facione NC (1993). Delay versus help seeking for breast cancer symptoms: a critical review of the literature on patient and provider delay. *Soc Sci Med* **36**: 1521–1534.
- Gellich NC, Suarez-Cunquero M, Bremerich A, Schramm A (2003). Characteristics of oral cancer in a central European population. Defining dentist's role. *J Am Dent Assoc* **134**: 307–314.
- Gillison ML (2007). Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck* **29**: 779–792.
- Gomez I, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz P, Takkouche B (2009). Is diagnostic delay related to advanced stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci* **117**: 541–546.
- Gonzalez-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Gonzalez-Moles S (2002). Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer. *Oral Oncol* **38**: 394–397.
- Gornick ME, Eggers PW, Reilly TW et al (1996). Effects of race and income on mortality and use of services among Medicare beneficiaries. *N Engl J Med* **335**: 791–799.
- Gorsky M, Dayan D (1995). Referral delay in diagnosis of oro/oropharyngeal cancer in Israel. *Oral Oncol* **31B**: 166–168.
- Goy J, Hall SF, Feldman-Stewart D, Groome PA (2009). Diagnostic delay and disease stage in head and neck cancer: a systematic review. *Laryngoscope* **119**: 889–898.
- Guay AH (2004). Access to dental care: solving the problem for underserved populations. *J Am Dent Assoc* **135**: 1599–1605.
- Guggenheimer J, Verbin RS, Johnson JT, Horkowitz CA, Myers EN (1989). Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* **64**: 932–935.
- Holland JC (1982). *Psychologic aspects of cancer*. In: Holland JF, Frei E, eds *Cancer Medicine*, 2nd edn. Philadelphia: Lea and Febiger, pp. 1175–1177.

- Hollows P, McAndrew PG, Perini MG (2000). Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *Br Dent J* **188**: 262–265.
- Holmes JD, Homer LD (2003). Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by a dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg* **61**: 285–291.
- Horowitz AM, Drury TF, Canto MT (2000). Practices of Maryland dentists: oral cancer prevention and early detection—baseline from 1995. *Oral Dis* **6**: 282–288.
- IARC (2004) *Global cancer 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC: Lyon.
- Jovanovic A, Kostense PJ, Schulten EJ, Snow GB, van der Waal I (1992). Delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma; a report from the Netherlands. *Oral Oncol* **28B**: 37–38.
- Kantola S, Jokinen K, Hyrykangas K, Mäntyselkä P, Alho OP (2001). Detection of tongue cancer in primary care. *Br J Gen Pract* **51**: 106–111.
- Kaufman S, Grabau JC, Lore JH (1980). Symptomatology in head and neck cancer; a quantitative review of 385 cases. *Am J Public Health* **70**: 520–522.
- Kerdporn D, Sriplung H (2001a). Factors related to delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncol* **37**: 127–131.
- Kerdporn D, Sriplung H (2001b). Factors related to advanced stage oral squamous cell carcinoma in Southern Thailand. *Oral Oncol* **37**: 216–221.
- Kowalski LP, Carvalho AL (2001). Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol* **37**: 94–98.
- Kowalski LP, Franco EL, Torloni H et al (1994). Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma: factors related to the tumour, the patient and health professionals. *Oral Oncol* **30B**: 167–173.
- Kujan O, Duxbury AJ, Glenny AM, Thakker NS, Sloan P (2006). Opinions and attitudes of the UK's GDCPs and specialists in oral surgery, oral medicine and surgical dentistry on oral cancer screening. *Oral Dis* **12**: 194–199.
- Kumar S, Heller RF, Pandey U, Tewari V, Bala N, Oanh KTH (2001). Delay in presentation of oral cancer: a multifactor analytical study. *Natl Med J India* **14**: 13–17.
- LaVecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F (2004). Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol* **40**: 433–439.
- Lim K, Moles DR, Downer MC, Speight DM (2003). Opportunistic screening for oral cancer and precancer in general dental practice: results of a demonstration study. *Br Dent J* **194**: 497–502.
- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA (2001). Squamous cell carcinomas of the oral cavity in young people: a comprehensive literature review. *Oral Oncol* **37**: 401–408.
- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya S (2004). Factor associated with delay in presentation among younger patients with oral cancer. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod* **97**: 707–713.
- Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F (2006). New barriers in oral cancer: patient accessibility to dental examination—a pilot study. *Oral Oncol* **42**: 1022–1025.
- Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina Miñano F (2007). Knowledge and attitude towards risk factors in oral cancer held by dental hygienists in the Autonomous Community of Murcia (Spain): a pilot study. *Oral Oncol* **43**: 602–606.
- Massano J, Regateiro FS, Januario G, Ferreira A (2006). Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* **102**: 67–76.
- McGurk M, Chan C, Jones J, O'Regan E, Sherriff M (2005). Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* **43**: 281–284.
- McLean A, LeMay W, Vila P, Wegner M, Remington P (2006). Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality among Wisconsin residents, 1999–2002. *Wisconsin Med J* **105**: 32–35.
- McLeod NHM, Saeed NR, Ali EA (2005). Oral cancer: delays in referral and diagnosis persist. *Br Dent J* **198**: 681–684.
- Montoro JR, Hiez HA, Livingstone D, Melo DH, Tiveron RC, Mamede RC (2008). Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Braz J Otorhinolaryngol* **74**: 861–866.
- Morelato RA, Herrera MC, Fernandez EN, Corball AG, Lopez de Blanc SA (2007). Diagnostic delay in oral squamous cell carcinoma in two diagnostic centres in Cordoba, Argentina. *J Oral Pathol Med* **36**: 405–408.
- Morse DE, Kerr AR (2006). Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence, mortality and survival among black and white Americans. *J Am Dent Assoc* **137**: 203–212.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2005). *Referral guidelines for suspected cancers*. Clinical Guideline 27. London: NICE.
- Neville BW, Day TA (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* **52**: 195–215.
- Ni Riordain R, McCreary C (2009). Oral cancer – current knowledge, practices and implications for training among an Irish general medical practitioner cohort. *Oral Oncol* **45**: 958–962.
- O'Sullivan EM (2001). Some insights into the potential for the earlier detection of oral cancer: a population-based study. In: *7th International Congress on Oral Cancer*, April 2001, The Hague, Netherlands. *Oral Oncol* **37**: 553.
- Onizawa K, Nishihara K, Yamagata K, Yusa H, Yanagawa T, Yoshida H (2003). Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* **39**: 781–788.
- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA (1996). Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* **46**: 5–28.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* **55**: 74–108.
- Peacock ZS, Pogrel MA, Schmidt DC (2008). Exploring the reasons for delay in treatment of oral cancer. *J Amer Dent Assoc* **139**: 1346–1352.
- Penchansky R, Thomas JW (1981). The concept of access. Definition and relationship to consumer satisfaction. *Med Care* **19**: 127–140.
- Petti S, Scully C (2007). Oral cancer knowledge and awareness: primary and secondary effects of an information leaflet. *Oral Oncol* **43**: 408–415.
- Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartos V, Douglass CW, Zavras AI (2002). Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* **81**: 192–197.
- Porta M, Gallen M, Malats N, Planas J (1991). Influence of diagnostic delay upon cancer survival: an analysis of tumour sites. *J Epidemiol Community Health* **45**: 225–230.
- Rapidis AD, Gullane P, Langdon JD, Lefebvre JL, Scully C, Shah JP (2009). Major advances in the knowledge and understanding of the epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis, management and prognosis of oral cancer. *Oral Oncol* **45**: 299–300.
- Richards D (2007). Patient delay in reporting oral cancer is poorly understood. *Evid Based Dent* **8**: 21.

- Robbins GF, Conte AJ, Leach JE, McDonald M (1950). Delay in the diagnosis and treatment of cancer. *JAMA* **143**: 546-548.
- Rogers SN, Pabla R, McSorley A, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED (2007). An assessment of deprivation as a factor in the delays in presentation, diagnosis and treatment in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* **43**: 648-655.
- Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, et al (2009). Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol* **45**: 201-211.
- Sandoval M, Font R, Manos M et al (2009). The role of vegetable and fruit consumption and other habits on survival following the diagnosis of oral cancer: a prospective study in Spain. *Int J Oral Maxillofac Surg* **38**: 31-39.
- Schneller JFC (1992). Oral cancer diagnosis and delays in referral. *Br J Oral Maxillofac Surg* **30**: 210-213.
- Scott SE, Grunfeld EA, McGurk M (2005). The idiosyncratic relationship between diagnostic delay and stage of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* **41**: 396-403.
- Scott SE, Grunfeld EA, McGurk M (2006a). Patient's delay in oral cancer: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* **34**: 337-343.
- Scott SE, Grunfeld EA, Main J, McGurk M (2006b). Patient delay in oral cancer: a qualitative study of patients' experiences. *Psychooncology* **15**: 475-485.
- Scott SE, McGurk M, Grunfeld EA (2007). The process of symptom appraisal: cognitive and emotional responses to detecting potentially malignant oral symptoms. *J Psychosom Res* **62**: 621-630.
- Scott S, McGurk M, Grunfeld E (2008). Patient delay for potentially malignant oral symptoms. *Eur J Oral Sci* **116**: 141-147.
- Scott SE, Grunfeld EA, Auyeung V, McGurk M (2009). Barriers and triggers to seeking help for potentially malignant oral symptoms: implications for interventions. *J Public Health Dent* **69**: 34-40.
- Scully C, Malmos D, Levers BGH, Porter SR, Prime SS (1986). Sources and patterns of referrals of oral cancer: role of general practitioners. *Br Med J* **293**: 599-601.
- Seoane J, Varela-Centelles PI, Walsh TF, Lopez-Cedrun JL, Vazquez I (2006). Gingival squamous cell carcinoma: diagnostic delay or rapid invasion? *J Periodontol* **77**: 1229-1233.
- Shafer WG (1975). Initial mismanagement and delay in diagnosis of oral cancer. *J Am Dent Assoc* **90**: 1262-1264.
- Singh P, Warnakulasuriya S (2006). The two-week wait cancer initiative on oral cancer, the predictive value of urgent referrals to an oral medicine unit. *Br Dent J* **201**: 717-720.
- Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW (1986). Predictive value of tumour thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* **152**: 345-350.
- Stahl S, Meskin LH, Brown LJ (2004). The American Dental Association's oral cancer campaign: the impact on consumers and dentists. *J Am Dent Assoc* **135**: 1261-1267.
- Syme SE, Drury TF, Horowitz AM (2001). Maryland dental hygienists' knowledge and opinions of oral cancer risk factors and diagnostic procedures. *Oral Dis* **7**: 177-184.
- Teppo H, Alho OP (2008). Relative importance of diagnostic delays in different head and neck cancers. *Clin Otolaryngol* **33**: 325-330.
- Teppo H, Alho OP (2009). Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. *Oral Oncol* **45**: 692-695.
- Teppo H, Koivunen P, Hyrynkans K, Alho OP (2003). Diagnostic delays in laryngeal carcinoma: professional delay is a strong independent predictor of survival. *Head Neck* **25**: 389-394.
- Trocino L, Byers JF, Peach AG (1997). Nurses' attitudes towards patient and family education: implications for clinical nurse specialists. *Clin Nurse Spec* **11**: 77-84.
- Tromp DM, Brouha DR, Hordijk GJ, Winnubst JAM, Leeuw RJ (2005a). Patient and tumour factors associated with advanced carcinomas of the head and neck. *Oral Oncol* **41**: 313-319.
- Warnakulasuriya KA, Ekanayake AN, Sivayoham S et al (1984). Utilization of primary health care workers for early detection of oral cancer and precancer cases in Sri Lanka. *Bull World Health Organ* **62**: 243-250.
- Warnakulasuriya S (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* **45**: 309-316.
- Wildt J, Bundgaard T, Bentzen SM (1995). Delay in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol* **20**: 21-25.
- Woolgar JA (2006). Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* **2006**: 42.
- Yellowitz JA, Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS (2000). Survey of U.S. dentist's knowledge and opinions about oral pharyngeal cancer. *J Am Dent Assoc* **131**: 653-651.
- Yu T, Wood RE, Tenenbaum HC (2008). Delays in diagnosis of head and neck. *J Can Dent Assoc* **74**: 61.

Anejo 2. ¿El retraso diagnóstico en el cáncer oral está relacionado con la extensión tumoral? Un metaanálisis

European Journal of
Oral Sciences

Eur J Oral Sci 2009; 117: 541–546
Printed in Singapore. All rights reserved

© 2009 The Authors.
Journal compilation © 2009 Eur J Oral Sci
European Journal of
Oral Sciences

Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis

Iría Gómez¹, Juan Seoane¹, Pablo Varela-Centelles¹, Pedro Diz¹, Bahi Takkouche²

Departments of Stomatology¹ and Preventive Medicine², School of Medicine and Dentistry, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

Gómez I, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz P, Takkouche B. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci* 2009; 117: 541–546. © 2009 The Authors. Journal compilation © 2009 Eur J Oral Sci

Diagnostic delay in oropharyngeal cancer may be associated with poor prognosis. As controversy exists on this topic because of contradictory results, the aim of this study was to perform a systematic review of the relationship between total diagnostic delay and advanced disease stages. A systematic search of MEDLINE, EMBASE, and ISI proceedings was made to identify observational studies that provided relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for patients with confirmed pathological diagnosis. The outcome of interest was disease stage (TNM classification), while the exposure of interest was the total diagnostic delay. The study-specific adjusted log RRs for cohort studies were weighted by the inverse of their variance to compute a pooled RR and its 95% CI. The fixed-effects pooled RR of advanced stages of oropharyngeal cancer when diagnostic delay is present was 1.32 (95% CI: 1.07–1.62). This association was stronger when the analysis was restricted to oral cancer (pooled RR: 1.47; 95% CI: 1.09–1.99) and when delay was longer than 1 month (pooled RR: 1.69; 95% CI: 1.26–2.77). The probability for patients with delayed diagnosis to present an advanced-stage tumour at diagnosis was significantly higher than that of patients with no delay in diagnosis. However, new prospective studies with strict methodology are needed to shed more light on this association.

Juan Seoane, Stomatology Department, School of Medicine and Dentistry, University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain

Telefax: +34-981-223033
E-mail: juanmanuel.seoane@usc.es

Key words: delay; diagnosis; meta-analysis; mouth neoplasms

Accepted for publication June 2009

Oral cancer is a global health problem with increasing incidence and mortality rates, particularly in parts of Europe, south-east Asia, and Brazil (1). Almost half of all oral cancers are diagnosed at advanced stages (III or IV), with low 5-yr survival rates (20–50%), depending on the tumour site (2). Oral cancer has one of the lowest survival rates, a situation that has not improved despite recent therapeutic advances (3).

Several variables have been assessed as independent prognostic markers for oral cancer (4). Tumour stage at diagnosis is still recognized as the most important prognostic marker for oral squamous cell carcinoma (5), and advanced tumour stages are frequently associated with high mortality rates (6). Several research groups have studied the delay in diagnosis of oral cancer and its importance in the disease progression, but their findings are limited by the fact that they used heterogeneous criteria to define delay (7–10). Nowadays, diagnostic delay is most often categorized as (i) patient delay (the period between the patient first noticing a symptom and their first consultation with a healthcare professional concerning the symptom); (ii) scheduling delay (the period between the appointment and the actual visit to a healthcare professional) (11); and (iii) provider/professional delay (the period from the patient's first consultation with a healthcare professional to the definitive pathological diagnosis) (12). The overall diagnostic delay in oral cancer includes the period elapsed between the first symptom or sign and the definitive diagnosis.

So far, only a small number of methodologically sound investigations of determinants of patient delay in oral cancer have been carried out (13, 14). These studies have evaluated the association of sociodemographic and clinical variables, health-related behaviours, and psychosocial factors with patient delay (9, 15–18). In addition, one report, using multivariate analyses, has identified the use of traditional herbal medication before visiting a healthcare professional as a significant independent predictor of patient delay (16). In most studies, neither sociodemographic variables (age, gender, marital status, area of residence, religion or education) (19–21) nor health-related behaviours (smoking, or alcohol or betel quid use) appear to be related to patient delay (16, 17, 22). However, socioeconomic status was found to be associated with patient delay in India (18), and age has also been found to be related to delay: younger patients (under the age of 45 yr) were delayed in the referral process because cancer is usually not suspected at that age (23).

The causes of professional delay have been suggested to include deficient clinical examination (24), unspecific clinical signs (10), low index of suspicion (25), lack of familiarity and experience with the disease (26), and co-morbidity (19). Some researchers have attempted to demonstrate that diagnostic delay contributes to the spread of the disease at the time of diagnosis (9, 20, 22). Although this relationship has been clearly demonstrated for certain tumours (27–29), the results for oral cancer are equivocal: whereas some reports describe an

association (20, 30, 31), others have failed to identify such a relationship (9, 32). So far, no meta-analysis has been carried out to investigate the influence of the overall diagnostic delay in oral cancer upon the staging of the tumour at diagnosis. Therefore, the aim of this study was to assess (by performing a meta-analysis) whether total diagnostic delay in oral cancer is related to advanced stages of the disease at diagnosis.

Material and methods

A systematic search on computerized databases including MEDLINE (1966 to December 2008), EMBASE (1974 to December 2008), and ISI proceedings (from inception to December 2008), for both English and non-English language articles, was undertaken. The abstracts of the articles were screened to exclude irrelevant studies. The terms used were: mouth neoplasms[majr] AND human[mh] OR [(oral OR mouth OR gingival* OR tongue OR palate* OR buccal) AND (cancer OR carcinoma OR malignant* OR neoplasm*)] AND (delay) AND (diagnosis). We also used the same terms as free-text words. The reference lists of retrieved articles were also examined to identify other potentially relevant articles. All searches were independently undertaken by two clinicians and by one epidemiologist, and the results were merged. In those groups of papers reporting different aspects of the same series of patients, only the most recent publication was considered.

Studies were included if they fulfilled the following five criteria: (i) presented original data from observational studies; (ii) included patients with confirmed pathological diagnosis of oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma (SCC); (iii) the outcome of interest was clearly defined as disease stage (TNM classification (33)); (iv) the exposure of interest was total diagnostic delay defined as the period between the patient noticing either the first sign or symptom and definitive diagnosis (data were collected from interviews using a standardized questionnaire and medical records); (v) provided relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) or provided enough data to allow calculation of these figures.

Quality assessment followed the recommendations of the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) (34). The study quality was assessed based on the following three criteria labelled as 'yes' or 'no': (i) whether the follow-up time was 10 yr or longer, or, by contrast, shorter than 10 yr; (ii) whether or not other factors such as tobacco and alcohol consumption were measured; and (iii) whether or not the results were stratified by anatomic location of oropharyngeal cancer. Throughout this assessment, when the information on a specific item was not provided by the authors, we graded this item as 'no'.

Within each item, we calculated two pooled odds ratios (ORs): one for those studies that were labelled 'yes' and one for those studies that were labelled 'no'. As a secondary analysis, we carried out a pooled analysis on those studies that fulfilled two or three criteria and compared the results with those that fulfilled only one criterion.

Quality scoring was performed independently by two reviewers (BT and ISG) and in the event of disagreement, a joint discussion was undertaken to reach consensus. The complete protocol for quality scoring is available upon request from the corresponding author.

Disease stage was classified according to the American Joint Committee on Cancer (33). For the purpose of our analysis, subjects were grouped as early stage (T1 or T2 and

N0) or advanced stage (T3, T4 or N > 0) (12). The study-specific adjusted log relative risks were weighted by the inverse of their variance to compute a pooled RR and its 95% CI. Odds ratios were considered as estimates of the RR (35). We computed and used both fixed-effects and random-effects pooled estimates. The fixed-effects model assumes that there is no between-study variance (i.e. that the results of the studies used in the meta-analysis are homogeneous and their variation is a result of sampling only). The random-effects model, by contrast, assumes that study results are heterogeneous. The random-effects model yields pooled results that are less precise (have wider CIs) but are closer to the true value in the event that heterogeneity exists. To quantify the heterogeneity, the proportion of the total variance caused by between-study variance (the I^2 statistic) was calculated (36).

To assess publication bias visually, a funnel plot was used (37). Because funnel plots have several limitations and represent only an informal way to detect publication bias (37), the test suggested by EGGER *et al.* was also applied (38). All analyses were performed using the HEPMA software, version 2.1.3 (39).

Results

Nine studies carried out in nine different countries met the inclusion criteria and were included in the analysis (Table 1). These studies (involving 934 early cases and 961 advanced cases) were published between 1989 and 2005 (Table 1). Individual and pooled RRs are shown in Fig. 1.

When compared with the absence of diagnostic delay, the fixed-effects pooled OR of advanced stage of the disease for patients with diagnostic delay was 1.32 (95% CI: 1.07–1.62), while the random effects pooled OR was 1.25 (95% CI: 0.84–1.85), with substantial heterogeneity ($I^2 = 0.70$) (Table 2). The funnel plot (Fig. 2) did not provide evidence for publication bias. This result was confirmed by Egger's test of asymmetry (38), which yielded a P -value of 0.45.

Restricting the analysis to oral location, the fixed-effects pooled OR was 1.47 (95% CI: 1.09–1.99), while the random-effects pooled OR was 1.55 (95% CI: 0.96–2.51), with statistically non-significant heterogeneity (Table 2). When we stratified the analysis to oral location with a delay higher than 1 month, the magnitude of the effect increased (fixed effects OR = 1.69 with 95% CI: 1.26–2.77).

Globally, the fixed-effects estimates showed a significant association between diagnostic delay and oral cancer stage. However, the random-effects estimates did not reach statistical significance, although they showed a clear tendency towards an increased risk among patients in whom diagnosis was delayed (probably because of the small number of studies available and the amount of heterogeneity between the RRs of the individual studies).

The results related to quality assessment are summarized in Table 2. Pooled results of low-quality studies (studies with only one criteria fulfilled) failed to find any effect of diagnosis delay, whereas high-quality studies showed a substantial increase in the risk (fixed-effects pooled OR: 1.40, 95% CI: 1.11–1.76). Furthermore, studies with extensive follow-up showed an important

Table 1
Study-specific odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of oropharyngeal cancer and diagnosis delay

Variables	Reference									
	USA 1989 (26)	Israel 1995 (30)	Canada 1998 (19)	Thailand 2000 (40)	Finland 2001 (21)	Greece 2002 (41)	Brazil 2002 (31)	Japan 2003 (15)	UK 2005 (42)	
Location	Oral/OPH	Oral/OPH	Oral/pharynx	Oral	Tongue	Oral/pharynx	Oral/OPH	Oral	Oral	
Period of data collection	N/G	10 yr	1995–1998	1996–1998	1974–1994	1995–1998	1986–1989	1991–2000	1992–2003	
Age-range (yr) of patients	N/G	10–99	34–91	32–93	26–85	26–91	15–82	33–96	22–89	
No. of men/no. of women	N/G	363/180	134/54	117/44	34/41	65/40	363/54	100/52	157/88	
Non-delay										
Non-advanced	38	28	26	20	25	29	28	35	72	
Advanced	23	14	11	21	24	13	87	39	66	
Delay										
Non-advanced	54	259	67	42	6	38	78	41	48	
Advanced	19	132	84	78	20	15	224	32	59	
OR (95% CI)	0.58 (0.26–1.29)	1.02 (0.50–2.11)	3.01 (1.86–4.89)	1.78 (1.06–2.97)	3.47 (1.07–11.70)	0.88 (0.33–2.34)	0.87 (0.54–1.40)	0.70 (0.35–1.41)	1.34 (0.88–2.26)	

CI, confidence interval; N/G, not given; OPH, oropharynx; OR, odds ratio.

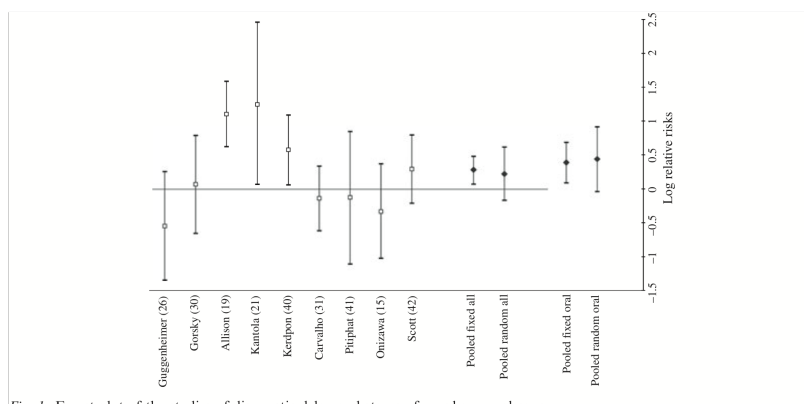


Fig. 1. Forest plot of the studies of diagnostic delay and stages of oropharyngeal cancer.

risk increase (fixed effects pooled OR = 1.42 with 95% CI: 1.10–1.82 and $R^2 = 0.8$), while those with shorter or unknown follow-up did not show any increase. Studies that adjusted for additional factors, such as tobacco smoking or alcohol, did not show any increase in the risk of advanced cancer occurrence with delayed diagnosis (14, 26, 31, 40–42), in contrast to studies that did not adjust for other factors (19, 21, 30). Finally, studies that presented results by anatomic location of oropharyngeal cancer showed a substantial risk increase (19, 30, 31, 40, 42), while those studies without any stratification by anatomic site did not (pooled OR: 1.51, 95% CI: 1.19–1.90 vs. pooled OR: 0.85, 95% CI: 0.55–1.31).

Discussion

The results of this meta-analysis showed that diagnosis delay is a risk factor for tumour stage of oropharyngeal squamous cell cancers. The association was stronger when the study was restricted to oral cancer, especially when the delay was longer than 1 month. The stronger association between diagnostic delay and advanced tumour stages in oral cancer compared with pharyngeal cancer is probably because of the fact that pharyngeal cancer metastasizes at an early stage (20).

There is no consensus about a time-point beyond which a cancer diagnosis should be considered delayed. Many authors have used the mean or the median of the

Table 2

Pooled odds ratios (ORs) (relative risk) and 95% confidence intervals (CIs) of oropharyngeal cancer and diagnosis delay

	No. of studies	Fixed-effects OR (95% CI)	Random effects OR (95% CI)	I^2 *	Q-test P -value [†]
All studies	9	1.32 (1.07–1.62)	1.25 (0.84–1.85)	0.70	0.001
Only oral cancer	5	1.47 (1.09–1.99)	1.55 (0.96–2.51)	0.55	0.08
Oral > 1 month	4	1.69 (1.26–2.77)	1.41 (0.73–2.75)	0.80	0.03
High-quality studies	6	1.40 (1.11–1.76)	1.31 (0.83–2.07)	0.74	0.002
Low-quality studies	3	1.01 (0.62–1.65)	1.14 (0.48–2.74)	0.39	0.06
Follow-up \geq 10 yr	6	1.40 (1.11–1.76)	1.31 (0.83–2.07)	0.74	0.002
Follow-up < 10 yr	3	1.01 (0.62–1.65)	1.14 (0.48–2.74)	0.67	0.05
Assessed other factors	6	1.06 (0.83–1.35)	1.02 (0.72–1.43)	0.46	0.13
No other factor assessed	3	2.26 (1.54–3.32)	2.13 (0.97–4.67)	0.74	0.05
Stratification by site	5	1.51 (1.19–1.90)	1.47 (0.93–2.32)	0.73	0.008
No stratification by site	4	0.85 (0.55–1.31)	0.93 (0.49–1.79)	0.54	0.09

*Proportion of the total variance caused by between-study variance (I^2 statistic). Large values (> 0.75) indicate large heterogeneity between studies; small values (< 0.4) indicate lack of heterogeneity (36).

[†]DerSimonian and Laird Q statistic.

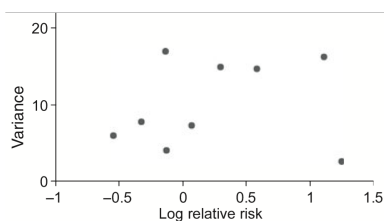


Fig. 2. Funnel plot of the studies of diagnostic delay and stage of oropharyngeal cancer.

time distribution to categorize diagnostic delay (15, 19, 41, 43). The median is more frequently used because it is not affected by extreme values and the distributions usually have very wide ranges. Other authors choose an arbitrary time-point (more than 30 d) to discriminate between delayed and non-delayed cases (20, 44). This time-period would allow the patient to identify the symptoms, seek consultation, maintain a follow-up of symptoms of 7–10 d, attend a second consultation, undergo biopsy, and, finally, is sufficient for the pathologist to report the results back to the dentist/physician (41). The results of the meta-analysis (Table 2) seem to justify the selection of this cut-off point, as the magnitude of the effect increased when the analysis was stratified by oral location with delay longer than 1 month.

Our quality assessment overall indicated that studies carried out with stricter methodological criteria (high-quality studies; Table 2) show that diagnostic delay is an important risk factor for advanced cancer. This assessment also showed that some of the additional risk may be caused by other factors. As no universally accepted scale is available for measuring the quality of observational studies, we followed the MOOSE guidelines and assessed the quality of key components of design separately rather than generate a single aggregate score (2).

Because of the retrospective design of the studies, the results of this meta-analysis could be conditioned by recall bias. Data collected retrospectively are probably less accurate because it is not always easy for patients to remember when symptoms started. Hence, recalling when a shallow chronic symptom was first noticed may be more difficult than remembering when more conspicuous symptoms were first noticed, and this may artificially increase the strength of the association. For recall bias to occur in our meta-analysis, subjects with advanced stages of cancer should remember more accurately when symptoms first started than subjects with less advanced disease. Although this situation may occur, it is probably not frequent because all the studies considered in this meta-analysis compared only oral cancer patients who had followed identical protocols and tests to reach a definitive diagnosis. Recall bias, defined as differential recall between diseased and non-diseased subjects, may distort the results of any meta-analysis that relies heavily on case-control studies because non-diseased subjects have not gone through different clinical interviews and diagnostic appointments that may enhance remembering within the diseased group of patients. As the studies included in our meta-analysis are cross-sectional in nature, it is then probable that recall bias does not play any determining role in this meta-analysis. However, it is possible that the relationship between delay and advanced tumour stage is veiled by the fact that certain cancers remain silent during the initial stages and induce symptoms only when they reach an advanced phase (12). In this sense, the tumour growth rate may play the role of a confounding factor in the relationship between diagnostic delay and tumour stage, as patients with aggressive tumours and poor prognosis do not usually present diagnostic delay, whereas tumours with low proliferation rates elicit good prognosis despite a long diagnostic delay (45). This paradoxical circumstance, where diagnostic delay, tumour stage, and tumour prognosis are inversely related, has previously been described in breast, cervix, lung, colon, renal, and urethral cancers and seems to suggest that stage at

diagnosis is affected more by the biology of the cancer (rapid tumour growth) than by diagnostic delay (46, 47). Unfortunately, none of the studies included in our meta-analysis took the tumour proliferation activity into account.

In our setting, randomized controlled designs cannot be considered for ethical reasons and only data from observational studies are available. Meta-analyses of observational studies present particular challenges because of inherent biases in the individual studies. The published reports have employed different concepts to catalogue diagnostic delay; they do not usually include strategies to mitigate recall bias; delay is frequently classified into categories with insufficient sample sizes; and they often include samples with heterogeneous locations that may introduce confounding in the analysis.

Another possible limitation of meta-analytic studies is publication bias – defined as the bias occurring because papers that report negative results or results that oppose mainstream theories are less frequently published. While this is the most relevant shortcoming of meta-analytic studies (38), there was no indication that the present report was affected by this type of bias (Fig. 2).

The probability that delayed diagnosis patients present an advanced stage tumour at diagnosis is approximately 30% higher than for non-delayed diagnosis patients. In consequence, educational interventions aiming at an early recognition of oral cancer signs and symptoms may be considered for high-risk populations. Education of healthcare workers (physicians and dentists) in order to increase their capacity to recognize oral malignant and premalignant lesions might also be implemented in order to obtain an early definitive diagnosis of oral cancer. However, the generally limited quality of the studies included in this meta-analysis warns against a strict interpretation of our results. Future work should aim to obtain more reliable data, for example by validating delay data collected from the patient against information obtained from close relatives, just as clinical records should be avoided as the exclusive source of data. In order to control possible confounding factors and to take into account the different clinical and symptomatological features of oral cancer, a stratification of the analysis by oral subsites is suggested, just as the role of the biological characteristics of these tumours (tumour growth rate) for the progression of the disease should be considered.

Acknowledgements – The authors declare no conflict of interest. Dr Takkouche's work in meta-analysis is funded by 'CIBER en Epidemiología y Salud Pública' (CIBER-ESP), Spain.

References

- PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; **55**: 74–108.
- HOLMES JD, HOMER LD. Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by a dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2003; **61**: 285–291.
- Cancer status. *Oral cancer UK*. London: Cancer Research UK, 2005.
- TYTOR M, OLOFSSON J, LEDIN T, BRONK V, KLINTENBERG C. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: A review of 176 cases with application of malignancy grading and DNA measurements. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; **15**: 235–252.
- GARZINO-DEMO P, DELL'ACQUA A, DALMASSO P, FASOLIS M, LA TERRA MAGGIORE GM, RAMIERI G, BERRONE S, RAMPINO M, SCHENA M. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2006; **34**: 344–350.
- MCDOWELL JD. An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; **39**: 277–294.
- DIMITROULIS G, READE P, WIESENFIELD D. Referral patterns of patients with oral squamous cell carcinoma, Australia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992; **28B**: 23–27.
- KOWALSKI LP, FRANCO EL, TORLONI H, FAVA AS, DE ANDRADE SOBRINHO J, RAMOS G, OLIVEIRA BV, CURADO MP. Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma: factors related to the tumour, the patient and health professionals. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; **30B**: 167–173.
- WILDT J, BUNDEGAARD T, BENTZEN SM. Delay in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995; **20**: 21–25.
- BRUUN JP. Time lapse by diagnosis of oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; **42**: 139–149.
- DIZ-DIOS P, PADRÓN-GONZÁLEZ N, SEGOANE-LESTÓN J, TOMAS-CARMONA I, LIMÉRES-POSSE J, VARELA-CENTELLES P. "Scheduling delay" in oral cancer diagnosis: a new protagonist. *Oral Oncol* 2005; **41**: 142–146.
- ALLISON P, LOCKER D, FEINE JS. The role of diagnostic delays in the prognosis of oral cancer: a review of the literature. *Oral Oncol* 1998; **34**: 161–170.
- SCOTT SE, GRUNFELD EA, MCGURK M. Patient's delay in oral cancer: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006; **34**: 337–343.
- SCOTT S, MCGURK M, GRUNFELD E. Patient delay for potentially malignant oral symptoms. *Eur J Oral Sci* 2008; **116**: 141–147.
- ONIZAWA K, NISHIHARA K, YAMAGATA K, YUSA H, YANAGAWA T, YOSHIDA H. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003; **39**: 781–788.
- KERDPON D, SRIPLUNG H. Factors related to delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncol* 2001; **17**: 127–131.
- HOLLOWES P, McANDREW PG, PERINI MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *Br Dent J* 2000; **188**: 262–265.
- KUMAR S, HELLER RF, PANDEY U, TEWARI V, BALA N, OANH KTH. Delay in presentation of oral cancer: a multifactor analytical study. *Natl Med J India* 2001; **14**: 13–17.
- ALLISON P, FRANCO E, FEINE J. Predictors of professional diagnostic delays for upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol* 1998; **34**: 127–132.
- BROUHA XDR, TROMP DM, HORDIJK GJ, WINNUST JAM, LEEUW RJ. Oral and pharyngeal cancer: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head Neck* 2005; **27**: 939–945.
- KANTOLA S, JOKINEN K, HYRYNKANGAS K, MÄNTYSELKÄ P, OLLI-PEKKA A. Detention of tongue cancer in primary care. *Br J Gen Pract* 2001; **51**: 106–111.
- BROUHA X, TROMP D, HORDIJK GJ, WINNUST J, DE LEEUW R. Role of alcohol and smoking in diagnostic delay of head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2005; **125**: 552–556.
- LLEWELLYN CD, JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA S. Factors associated with delay in presentation among younger patients and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; **97**: 707–713.

diagnosis is affected more by the biology of the cancer (rapid tumour growth) than by diagnostic delay (46, 47). Unfortunately, none of the studies included in our meta-analysis took the tumour proliferation activity into account.

In our setting, randomized controlled designs cannot be considered for ethical reasons and only data from observational studies are available. Meta-analyses of observational studies present particular challenges because of inherent biases in the individual studies. The published reports have employed different concepts to catalogue diagnostic delay; they do not usually include strategies to mitigate recall bias; delay is frequently classified into categories with insufficient sample sizes; and they often include samples with heterogeneous locations that may introduce confounding in the analysis.

Another possible limitation of meta-analytic studies is publication bias – defined as the bias occurring because papers that report negative results or results that oppose mainstream theories are less frequently published. While this is the most relevant shortcoming of meta-analytic studies (38), there was no indication that the present report was affected by this type of bias (Fig. 2).

The probability that delayed diagnosis patients present an advanced stage tumour at diagnosis is approximately 30% higher than for non-delayed diagnosis patients. In consequence, educational interventions aiming at an early recognition of oral cancer signs and symptoms may be considered for high-risk populations. Education of healthcare workers (physicians and dentists) in order to increase their capacity to recognize oral malignant and premalignant lesions might also be implemented in order to obtain an early definitive diagnosis of oral cancer. However, the generally limited quality of the studies included in this meta-analysis warns against a strict interpretation of our results. Future work should aim to obtain more reliable data, for example by validating delay data collected from the patient against information obtained from close relatives, just as clinical records should be avoided as the exclusive source of data. In order to control possible confounding factors and to take into account the different clinical and symptomatological features of oral cancer, a stratification of the analysis by oral subsites is suggested, just as the role of the biological characteristics of these tumours (tumour growth rate) for the progression of the disease should be considered.

Acknowledgements – The authors declare no conflict of interest. Dr Takkouche's work in meta-analysis is funded by 'CIBER en Epidemiología y Salud Pública' (CIBER-ESP), Spain.

References

- PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; **55**: 74–108.
- HOLMES JD, HOMER LD. Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by a dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2003; **61**: 285–291.
- Cancer status. *Oral cancer UK*. London: Cancer Research UK, 2005.
- TYTOR M, OLOFSSON J, LEDIN T, BRONK V, KLINTENBERG C. Squamous cell carcinoma of the oral cavity. A review of 176 cases with application of malignancy grading and DNA measurements. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; **15**: 235–252.
- GARZINO-DEMO P, DELL'ACQUA A, DALMASSO P, FASOLIS M, LA TERRA MAGGIORE GM, RAMIERI G, BERRONE S, RAMPINO M, SCHEA M. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2006; **34**: 344–350.
- MCDOWELL JD. An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; **39**: 277–294.
- DIMITROULIS G, READE P, WIESENFIELD D. Referral patterns of patients with oral squamous cell carcinoma, Australia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992; **28B**: 23–27.
- KOWALSKI LP, FRANCO EL, TORLONI H, FAVA AS, DE ANDRADE SOBRINHO J, RAMOS G, OLIVEIRA BV, CURADO MP. Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma: factors related to the tumour, the patient and health professionals. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; **30B**: 167–173.
- WILDT J, BUNDEGAARD T, BENTZEN SM. Delay in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995; **20**: 21–25.
- BRUUN JP. Time lapse by diagnosis of oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; **42**: 139–149.
- DIZ-DIOS P, PADRÓN-GONZÁLEZ N, SEGAÑE-LESTÓN J, TOMÁS-CARMONA I, LIMÉRES-POSSE J, VARELA-CENTELES P. "Scheduling delay" in oral cancer diagnosis: a new protagonist. *Oral Oncol* 2005; **41**: 142–146.
- ALLISON P, LOCKER D, FEINE JS. The role of diagnostic delays in the prognosis of oral cancer: a review of the literature. *Oral Oncol* 1998; **34**: 161–170.
- SCOTT SE, GRUNFELD EA, MCGURK M. Patient's delay in oral cancer: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006; **34**: 337–343.
- SCOTT S, MCGURK M, GRUNFELD E. Patient delay for potentially malignant oral symptoms. *Eur J Oral Sci* 2008; **116**: 141–147.
- ONIZAWA K, NISHIHARA K, YAMAGATA K, YUSA H, YANAGAWA T, YOSHIDA H. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003; **39**: 781–788.
- KERDPON D, SRILUNG H. Factors related to delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncol* 2001; **17**: 127–131.
- HOLLOWES P, McANDREW PG, PERINI MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *Br Dent J* 2000; **188**: 262–265.
- KUMAR S, HELLER RF, PANDEY U, TEWARI V, BALA N, OANH KTH. Delay in presentation of oral cancer: a multifactor analytical study. *Natl Med J India* 2001; **14**: 13–17.
- ALLISON P, FRANCO E, FEINE J. Predictors of professional diagnostic delays for upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol* 1998; **34**: 127–132.
- BROUHA XDR, TROMP DM, HORDIJK GJ, WINNUST JAM, LEEUW RJ. Oral and pharyngeal cancer: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head Neck* 2005; **27**: 939–945.
- KANTOLA S, JOKINEN K, HYRYNKANGAS K, MÄNTYSELKÄ P, OLLI-PEKKA A. Detention of tongue cancer in primary care. *Br J Gen Pract* 2001; **51**: 106–111.
- BROUHA X, TROMP D, HORDIJK GJ, WINNUST J, DE LEEUW R. Role of alcohol and smoking in diagnostic delay of head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2005; **125**: 552–556.
- LLEWELLYN CD, JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA S. Factors associated with delay in presentation among younger patients and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; **97**: 707–713.

Anejo 3. ¿Es la biología más relevante que el retraso diagnóstico en el cáncer oral?

ORIGINAL ARTICLE

PROLIFERATIVE ACTIVITY AND DIAGNOSTIC DELAY IN ORAL CANCER

Juan Seoane, PhD,¹ Salvador Pita-Fernández, PhD,² Iria Gómez, DDS,¹ Inés Vazquez, PhD,³ José Luis López-Cedrún, PhD,³ Domingo De Agustin, PhD,⁴ Pablo Varela-Centelles, PhD¹

¹Stomatology Department, School of Medicine and Dentistry, University of Santiago de Compostela, C/Entrerrios s/n 15782, Santiago de Compostela (A Coruña) Spain. E-mail: juanmanuel.seoane@usc.es

²Statistics and Epidemiology Unit, CHUAC, Xubias de Arriba, 84, 15008 A Coruña, Spain

³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, CHUAC, Xubias de Arriba, 84, 15008 A Coruña, Spain

⁴Pathology Section, Central University Hospital of the Defence, Glorieta del Ejercito s/n 28047 Madrid, Spain

Accepted 6 November 2009

Published online 20 January 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/hed.21338

Abstract: *Background.* Tumor stage may relate to the chronology of neoplasm growth and has been used as an outcome variable when studying diagnostic delay in oral cancer. However, tumor growth rate may act as a confounding factor.

Methods. We reviewed a total of 63 incident cases of oral cancer. The variables considered for the study included age, sex, smoking history, tumor site, TNM stage, Ki-67 score, and diagnostic delay.

Results. Significant differences between survivors and exits were found in terms of tumor stage at diagnosis (I–II vs III–IV), sex, and Ki-67 scores. When the analysis was adjusted for tumor stage at diagnosis (I–II vs III–IV), proliferative activity resulted to be an independent prognostic factor for survival, whereas diagnostic delay did not influence survival.

Conclusion. These results seem to suggest that survival from oral cancer is affected more by the biology of the cancer (rapid tumor growth) than by diagnostic delay. © 2010 Wiley Periodicals, Inc. *Head Neck* 32: 1377–1384, 2010

Keywords: mouth neoplasms; early detection of cancer; Ki-67 antigen; prognosis; survival

Oral cancer is a global health problem, with an estimated 405,000 new cases each year, with increasing incidence and mortality rates¹ particularly in certain parts of Europe (France and Hungary), South Asia (Sri Lanka, Pakistan, Bangladesh, and India), and Brazil.² Approximately 66% of oral cancers are diagnosed at advanced stages (III or IV), with low 5-year survival rates (10% to 40%), depending on tumor sites.³ Thus, oral cancer has 1 of the lowest survival rates and remains unaffected despite recent therapeutic advances.

Variables like age, sex, immunological or nutritional status, size and location of the tumor, disease stage, nodal status, oncogene expression, proliferation markers, or DNA content have been assessed as independent prognostic markers for oral cancer.⁴ However, tumor stage at diagnosis is the most relevant factor for patient prognosis⁵ and advanced stages are frequently associated with high mortality rates.⁶

Tumor size and nodal status seem to be closely related to the chronology of tumor

Correspondence to: J. Seoane

© 2010 Wiley Periodicals, Inc.

growth in oral cancer.⁷ Taking this as a fact, several research groups have tried to prove that diagnostic delay contributes to spread of disease at the time of diagnosis. Although this relationship has been clearly demonstrated for certain tumors,⁸ the results for oral cancer are equivocal.

During the 1970s, the prognostic relevance of the time lapse in diagnosis of oral cancer was emphasized.⁹ Ever since, several research groups have studied the concept of delay in the diagnosis of oral cancer, but using heterogeneous criteria.¹⁰⁻¹⁹ The most common outcome variable considered when studying the impact of diagnostic delay in the prognosis of oral cancer is disease stage, and only a few reports have investigated the relationship between diagnostic delay and survival to these tumors,^{13,20,21} but none of them has considered the tumor growth rate as a confounding factor that may condition disease stage or survival to late diagnosed tumors. The clarification of this hypothetical relationship between diagnostic delay and survival rates to oral cancer may condition early detection strategies of oral cancer either strengthening programs for diminishing diagnostic delay or favoring oral cancer and pre-cancer screening schemes.

Thus, the aim of this study was to ascertain whether diagnostic delay influences survival to oral cancer when tumor proliferative activity is considered.

MATERIALS AND METHODS

A total of 63 consecutive incident cases of primary oral squamous cell carcinoma (OSCC) were studied between December 1997 and March 2002. Approval from the hospital's ethics committee was obtained, and patients gave informed consent before entering the study.

A pathologic diagnosis was required to be included in the study and, thus, the information related to previous symptoms and the time lapse from their appearance to the definitive diagnosis was retrospective. Once the diagnosis was pathologically confirmed, follow-up information was collected on a prospective basis.

The primary sites of oral cancer were: buccal mucosa ($n = 16$), upper and lower gingivae ($n = 10$), hard palate ($n = 1$), tongue ($n = 23$), and floor of the mouth ($n = 13$).

Description of the Variables. The variables considered included age, sex, and smoking history. Subjects were classified as nonsmokers, former smokers, or current smokers. The tumor stage at diagnosis was also assessed (early = TNM stage I or II; advanced = TNM stage III or IV).²² Early stages included tumors with a variety of sizes that did not invade adjacent structures without lymph node metastases, or metastasis in a single ipsilateral lymph node (≤ 3 cm) and no distant metastases. Advanced stages included tumors invading adjacent structures, eg, through cortical bone, into deep (extrinsic) muscle of tongue, maxillary sinus, and skin, or a stage more advanced in node status than early stages or distant metastases.¹⁸ The time interval from the self-reported date when oral cancer signs and/or symptoms were first noted by the patient to the date of definitive histopathologic diagnosis was defined as the total diagnostic time or interval from first symptom to diagnosis (symptoms diagnosis interval [SDI]).^{17,23} In order to limit the recall bias inherent to these kind of studies, delay data collected from the patient was also validated by those obtained from close relatives. In both situations, structured identical interviews were undertaken for all cases. To establish a more objective approach to diagnostic delay, the median of the patients' total diagnostic times has been proposed as a cut-off point to distinguish between delayed and not-delayed cases. Thus, delayed patients would be those whose total diagnostic time was beyond the median of the distribution.²³⁻²⁵ All registered patients were dichotomized into the first half of time distribution (non-delayed) and the second half (delayed) groups, using the median as the cut-off point.

Pathologic Methods. The surgical specimens were fixed in neutral, phosphate-buffered, 10% formalin, and paraffin-embedded sections were stained with and eosin. Immunohistochemical studies were performed on 4- μ m-thick paraffin sections using a universal second antibody kit that used a peroxidase-conjugated labeled-dextran polymer (EnVision Peroxidase/DAB; Dako, Glostrup, Denmark), in order to avoid misinterpreting endogenous biotin or biotin-like activity in cell cytoplasm or in nuclei as positive staining, with 3,3-diaminobenzidine as the chromogen. A commercially available monoclonal primary antibody anti-Ki-67 (clone MIB-1, dilution 1:200, pretreatment water bath 20 minutes,

Table 1. Characteristics of cases and interval from first symptoms to diagnosis.

Variables	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Age	61.8	12.2	61.5	42	89
Follow-up, mo	38.58	24.02	38.23	1.3	86.59
Ki-67, %	41.6	24.8	39	6	93
	n	%	95% CI		
Ki-67 score, %					
≤39 (median)	32	50.8	38.0–63.5		
40+	31	49.2	36.5–51.2		
Diagnostic delay					
≤1.5 mo	39	61.9	48.8–73.6		
>1.5 mo	24	38.1	26.4–51.2		
Sex					
Male	46	73.0	60.0–83.1		
Female	17	27.0	16.9–38.9		
Smoking					
Current smoker	29	46.0	33.6–59.0		
Ex-smoker	12	19.0	10.6–31.3		
Nonsmoker	22	34.9	23.6–48.1		
Relapse	32	50.8	38.0–63.5		
Exitus	36	57.1	44.1–69.3		
TNM					
Stage I	9	14.3	7.1–25.9		
Stage II	20	31.7	21.0–44.8		
Stage III	10	15.9	8.3–27.7		
Stage IV	24	38.1	26.4–51.2		
Stages I and II	29	46.0	33.6–59.0		
Stages III and IV	34	54.0	41.0–66.4		
Node status					
Nonaffected	44	69.8%	56.8–90.4		
Affected	19	30.2%	19.6–43.2		
Macroscopic features					
Exophytic	11	20.8%	9.4–29.5		
Ulcerated	36	67.9%	44.1–69.3		
Mixed	6	11.3%	3.9–20.2		
Tumor site					
Tongue	23	36.5%	25.0–49.6		
Floor of the mouth	13	20.6%	11.8–33.0		
Other	27	42.9%	30.7–55.9		

Abbreviation: CI, confidence interval.

Dako) was used. Only nuclear immunoreactivity was considered positive for MIB-1, and equivocal staining was considered to be negative. MIB-1 was scored as a continuous percentage (MIB-1 index). Nonimmune serum samples were substituted for the primary antibodies as negative control samples. As positive control, a lymph node was simultaneously tested. The sections were coded and mixed to ensure a blind protocol. Five fields in a representative section for each specimen were counted, and the numbers were averaged. The magnification was $\times 400$. The fraction of OSCC cells expressing nuclear Ki-67 was assessed on a continuous percentage (0% to 100%) scale.

Statistical Methods. A descriptive study was conducted. Quantitative variables were ex-

pressed as mean \pm SD, and qualitative ones as absolute value, percentage, and its 95% confidence interval.

Means were compared using the *t* test or Wilcoxon–Mann–Whitney test after assessing their normality with the Kolmogorov–Smirnov test.

A survival analysis was performed with the Kaplan–Meier methodology. Those variables that were clinically relevant or were significantly related to mortality after univariate analysis were included in a multivariate Cox regression model.

RESULTS

The mean age of the patients considered in the study was 61.8 ± 12.2 , ranging from 42 to 89

Table 2. Distribution of the variables according to patients' condition during follow-up.

Variables	Survivor		Exitus		Chi-square	p value	OR	OR 95% CI
	Median	SD	Median	SD				
Age	60.24	12.4	63.0	12.1		.38		
Ki-67, %	36.3	23.5	45.7	25.4		.14		
Diagnostic delay, mo	3.9	3.5	3.3	3.3		.40		
	N	%	N	%				
Stage					4.3			
I	5	18.5%	3	8.6%				
II	11	40.7%	9	25.7%				
III	4	14.8%	6	17.1%				
IV	7	25.9%	17	48.6%				
I – II	16	59.3%	12	34.3%	3.8	.05	2.80	0.99–7.87
III – IV	11	40.7%	23	65.7%				
Node status					1.4	.24	1.97	0.64–6.15
Nonaffected	21	77.8%	23	63.9%				
Affected	6	22.2%	13	36.1%				
Sex					4.5	.033	3.44	1.1–11.02
Male	16	59.3%	30	83.3%				
Female	11	40.7%	6	16.7%				
Ki-67					4.7	.029	3.14	1.11–8.92
≤39 (median)	18	66.7%	14	38.9%				
40 +	9	33.3%	22	61.1%				
Diagnostic delay					0.14	.71	0.82	0.29–2.29
≤1.5 mo	16	59.3%	23	63.9%				
>1.5 mo	11	40.7%	13	36.1%				
Tumor site					2.8	.41		
Tongue	10	37.0%	13	36.1%				
Floor of the mouth	8	29.6%	5	13.9%				
Other	9	33.3%	18	50.0%				
Node status					1.41	.23	1.97	0.64–6.15
Non-affected	21	77.8%	23	63.9%				
Affected	6	22.2%	13	36.1%				
Macroscopic pattern					2.3	.13	2.8	0.72–11.30
Exophytic	7	30.4%	4	13.3%				
Ulcerated-mixed	16	69.6%	26	86.7%				

Abbreviations: N, number; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

years old. The median follow-up time was 38.2 months. Lethality during follow-up was 57.1% (42.9% censored). Most participants were men (73.0%) and 65.1% had a history of a smoking habit. Diagnostic delay (SDI) showed an average value of 3.6 ± 3.4 months ranging from 0.5 to 12 months (median, 1.5). Most lesions displayed an ulcerated macroscopic pattern (67.9%) and were located on the tongue (36.5%) and floor of the mouth (20.6%). Up to 54.8% of the patients had an advanced stage disease at diagnosis. Tumor relapse was recorded for 50.8% of the patients during the follow-up period. The mean percentage of positively Ki-67 stained cells was 41.6 ± 24.8 (range, 6–93) with a median value of 39. A description of the sample studied is displayed in Table 1.

Univariate analysis allowed establishing significant differences between survivors and exitus during the follow-up period in terms of tumor stage at diagnosis (I–II vs III–IV), sex, and Ki-67 scores. On the other hand, no differences could be identified in age, node status, length of the diagnostic delay, site, or macroscopic pattern of the lesion (Table 2). The exitus group of patients was mostly men (83.3%) and displayed more tumor spread and proliferative activity (Ki-67 mean percentage: 45.7 ± 25.4 vs 36.3 ± 23.5).

Diagnostic delay was slightly shorter for the exitus group (3.3 ± 3.3 vs 3.9 ± 3.5 months) but this difference did not reach statistical significance; moreover, advanced-stage patients (III–IV) also showed shorter delay than

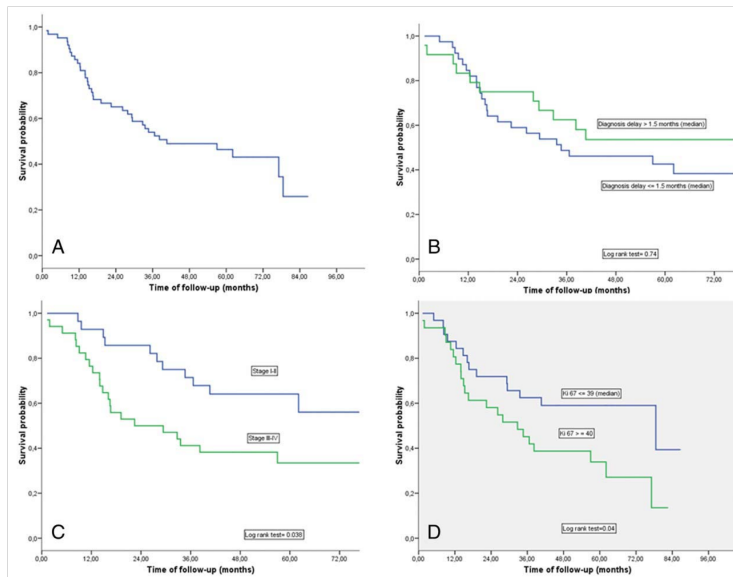


FIGURE 1. Survival curves for the outcomes of interest. **(A)** Overall mortality for the sample. **(B)** Survival curve by diagnostic delay. **(C)** Survival curve by tumor stage. **(D)** Survival curve by Ki-67 score. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

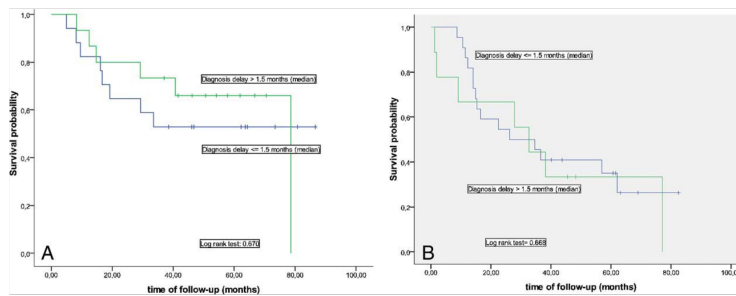


FIGURE 2. Survival by diagnostic delay. **(A)** Patients with Ki ≤ 39. **(B)** Patients with Ki ≥ 40. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

Table 3. Cox-regression model to predict survival adjusted by diagnostic delay, tumor stage, and Ki-67 score.

Variable	B	SE	p value	RR	95% CI	
Diagnostic delay	0.023	0.059	.692	1.024	0.912	1.149
Tumor stage (I, II vs III, IV)	0.683	0.368	.063	1.980	0.963	4.072
Ki-67 score (%) (≤ 39 vs $40+$)	0.722	0.361	.046	2.059	1.014	4.178

Abbreviations: B, regression coefficient; RR, relative risk; CI, confidence interval.

those diagnosed at earlier stages (3.16 vs 4.07; $p = .33$).

Survival rate after 12 months of follow-up reached 81%, decreased to 61.9% after 24 months, and dropped to 25.9% after 60 months (5 years). The probability for survival is depicted in Figure 1A. The survival probability was higher for patients diagnosed at early stages (Figure 1B) and for those with lower proliferative activity (Ki-67; Figure 1C). However, diagnostic delay did not seem to influence survival to oral cancer in a significant way (Figure 1D). Even when tumors with higher and lower, proliferative activity were analyzed individually, diagnostic delay (SDI) did not influence survival (Figure 2A and 2B).

When the analysis was adjusted for tumor stage at diagnosis (I–II vs III–IV), proliferative activity (above and under median Ki-67 values) was an independent factor to predict survival. Tumor stage showed a borderline situation ($p = .063$), and diagnostic delay did not influence survival (Table 3).

DISCUSSION

Since Shafer's 1975 paper,²⁶ that identified a 14.8% of mismanaged or delayed patients in a sample of 779 carcinomas and made dentists, physicians, and patients equally responsible for it, a number of reports have blamed mainly patients,^{10,13,17} clinicians (provider/professional delay),^{11,12,16,23} or both^{14,27} for the late diagnosis of OSCC.

Total diagnostic delay is measured by the number of days elapsed since the patient notices the first sign and/or symptom until a definitive diagnosis is reached. As happens in the present study, many authors have used the median of the time distribution to categorize the diagnostic delay^{10,16,28,29} whereas other groups chose an arbitrary time point (more than 30 days) to discriminate between delayed and non-delayed cases.^{17,18} Other arbitrary time points have also been considered²⁵ (eg, 21 days) under the

assumption that this time lapse was the minimum amount of time necessary to perform a definitive diagnosis of a suspicious lesion (allowing 14 days for assessing the evolution of the lesion and 7 days for obtaining a definitive pathologic diagnosis).

In this report, 38.1% of the sample had a delay in diagnosis longer than 1.5 months. A study in Greece reported 52% of patients with more than 3 weeks of delay,²⁵ whereas¹⁰ a median time of 1.5 months has been reported in The Netherlands. A median time until diagnosis of 3 months was observed in Canada²⁸ and Italy,³⁰ while it was 4 months in Denmark¹³ and Israel.¹² Although our results are more favorable than those described for other geographic areas, the proportion of patients with a delayed definitive diagnosis remains high.

The attempts for proving an association between diagnostic delay of oral cancer and advanced disease stages at diagnosis have shown diverse results: some reports support this logical relationship,^{15,17,18,24,26,31,32} whereas other research groups failed to establish it.^{10,12} The association between shorter diagnostic delay and higher survival rates is also controversial.^{13,21,29} These discrepancies are probably related to a series of limitations and methodologic flaws identified in the published reports to date: use of different concepts to catalog diagnostic delay; use of retrospective designs without strategies to diminish the patient's memory bias; and classification of the delay into categories with insufficient sample sizes and, thus, subject to misclassification.^{24,25}

The relative importance of the diagnostic delay in different head and neck cancers has been recently proven: in tongue cancer the impact of delays on survival was insignificant and often paradoxical: shorter delays showed a trend toward impaired survival.²⁰ In the present report, patients diagnosed at advanced disease stages (III–IV) demonstrated shorter diagnostic delays than those diagnosed at early stages. This finding was previously explained by the biologic features of the tumors, suggesting that

certain cancers remain silent during the initial stages and induce symptoms only when they reach an advanced phase.¹⁹ Moreover, another interpretation of shorter delay for advanced stage would be that tumors growing rapidly are harder to ignore both for the patient and clinician, and easier to recognize as a tumor.

The Ki-67 human nuclear antigen is expressed during the G₁, S, G₂, and M phases in the cell cycle, but is absent in the quiescent G₀ phase.³³ Thus, the antibody raised against the Ki-67 antigen can be used as a simple, rapid, and reliable means of evaluating the growth fraction of euplastic cell populations.³⁴ However, the conventional method in this immunohistochemical analysis is to assess a limited number of fields on light microscopy. This practice might introduce a bias associated with tumor heterogeneity, particularly in large tumors. Future studies would benefit from a quantitative analysis approach (ie, flow cytometry of larger tumor samples). In this series, the proliferative activity—measured as the percentage of Ki-67 positive cells—and the stage of the tumor have proved an independent effect for predicting patient survival, which is not influenced by the delay in diagnosis.

These findings seem to confirm the previously established hypothesis, where the tumor growth rate constitutes a confounding factor in the study of the relationship between diagnostic delay and tumor stage in a way that patients with very biologically aggressive tumors and a bad prognosis do not usually present diagnostic delay, and those tumors with low proliferative activity elicit good prognosis despite a long diagnostic delay.²³ This paradox, where diagnostic delay is not associated with the extension and prognosis of the tumor, has already been demonstrated for breast, cervical, lung, colon, renal, and urethral cancer, and seems to suggest that survival is affected more by the biology of the cancer (rapid tumor growth) than by diagnostic delay.³⁵ Thus, the quickness in obtaining a diagnosis does not guarantee an early-stage tumor; therefore, strategies of opportunistic screening for oral cancer and precancer on the asymptomatic at-risk population should be reinforced, although delay in the diagnosis of cancer is universally considered to be unacceptable.³⁵

It is concluded that diagnostic delay is associated with neither advanced disease stages nor survival of oral cancer. Hence, the efforts aimed at an early diagnosis of oral cancer should be

focused on screening programs designed to detect the disease during its asymptomatic phases.

REFERENCES

- Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck* 2007; 29:779–792.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
- Holmes JD, Dierks EJ, Homer LD, Potter BE. Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by a dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:285–291.
- Johnson NW, Warnakulasuriy S, Tavassoli M. Hereditary and environmental risk factors; clinical and laboratory risk matters for head and neck especially oral, cancer and precancer. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:5–17.
- Garzino-Demo P, Dell'Acqua A, Dalmasso P, et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2006;34:344–350.
- McDowell JD. An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39:277–294.
- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996;46:5–27.
- Porta M, Gallén M, Malats N, Planas J. Influence of “diagnostic delay” upon cancer survival: an analysis of five tumour sites. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45:225–230.
- Braun JP. Time lapse by diagnosis of oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976;42:139–149.
- Jovanovic A, Kostense PJ, Schulten EA, Snow GB, van der Waal I. Delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma; a report from The Netherlands. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992;28B:37–38.
- Kowalski LP, Franco EL, Torloni H, et al. Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma: factors related to the tumour, the patient and health professionals. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:167–173.
- Gorsky M, Dayan D. Referral delay in diagnosis of oral/oropharyngeal cancer in Israel. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B:166–168.
- Wildt J, Bundgaard T, Bentzen SM. Delay in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995;20:21–25.
- Khoo SP, Shanmugasuntharam P, Mahadzir WM, Tay KK, Latif A, Nair S. Factors involved in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma in Malaysia. *Asia Pac J Public Health* 1998;10:49–51.
- Kantola S, Jokinen K, Hyrynkanas K, Mäntyselkä P, Alho OP. Detection of tongue cancer in primary care. *Br J Gen Pract* 2001;51:106–111.
- Onizawa K, Nishihara K, Yamagata K, Yusa H, Yanagawa T, Yoshida H. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003;39:781–788.
- Tromp DM, Brouha XD, Hordijk GJ, Winnubst JA, de Leeuw RJ. Patient and tumour factors associated with advanced carcinomas of the head and neck. *Oral Oncol* 2005;41:313–319.
- Brouha XD, Tromp DM, Hordijk GJ, Winnubst JA, de Leeuw RJ. Oral and pharyngeal cancer: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head Neck* 2005;27:939–945.
- Scott SE, Grunfeld EA, McGurk M. The idiosyncratic relationship between diagnostic delay and stage of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2005;41:396–403.

20. Teppo H, Alho OP. Relative importance of diagnostic delays in different head and neck cancers. *Clin Otolaryngol* 2008;33:325–330.
21. Sandoval M, Font R, Mañós M, et al. The role of vegetable and fruit consumption and other habits on survival following the diagnosis of oral cancer: a prospective study in Spain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:31–39.
22. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I, in collaboration with LH Sobin and pathologist in 9 countries. *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa*. 2nd edition. Berlin, Germany: Springer-World Health Organization; 1997. pp 33–40.
23. Allison P, Franco E, Black M, Feine J. The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol* 1998;34:147–153.
24. Allison P, Locker D, Feine JS. The role of diagnostic delays in the prognosis of oral cancer: a review of the literature. *Oral Oncology* 1998;34:161–170.
25. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartsos V, Douglass CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* 2002;81:192–197.
26. Shafer WG. Initial mismanagement and delay in diagnosis of oral cancer. *J Am Dent Assoc* 1975;90:1262–1264.
27. Morelato RA, Herrera MC, Fernández EN, Corball AG, López de Blanc SA. Diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma in two diagnosis centers in Córdoba Argentina. *J Oral Pathol Med* 2007;36:405–408.
28. Elwood JM, Gallagher RP. Factors influencing early diagnosis of cancer of the oral cavity. *CMAJ* 1985;133:651–656.
29. McGurk M, Chan C, Jones J, O'Regan E, Sherriff M. Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43:281–284.
30. Mashberg A, Merletti F, Boffetta P, et al. Appearance, site of occurrence, and physical and clinical characteristics of oral carcinoma in Torino, Italy. *Cancer* 1989;63:2522–2527.
31. Kerdpon D, Sriplung H. Factors related to advanced stage oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncol* 2001;37:216–221.
32. Carvalho AL, Pintos J, Schlecht NF, et al. Predictive factors for diagnosis of advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:313–318.
33. Mehregan D, Mehregan D. Immunohistochemistry: a prognostic as well as diagnostic tool? *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:317–325.
34. Tumuluri V, Thomas GA, Fraser IS. Analysis of the Ki-67 antigen at the invasive tumour front of human oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2002;31:598–604.
35. Symonds RP. Cancer biology may be more important than diagnostic delay. *BMJ* 2002;325:774.