

Precisión diagnóstica de biomarcadores salivales para cáncer oral y desórdenes potencialmente malignos: protocolo de revisión sistemática

Diagnostic accuracy of salivary biomarkers for oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review protocol

Meisser Madera^{a,b,*}, Juan Víctor Ariel Franco^c, Ivan Solà^{b,d}, Xavier Bonfill^{b,d}, Ingrid Arévalo-Rodríguez^e

^a Departamento de Investigaciones, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

^b Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau, Barcelona, España

^c Cochrane Argentina, Instituto Universitario Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

^d Servicio de Salud Pública y Epidemiología Clínica, Hospital Sant Pau, Barcelona, España

^e Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

*Autor de correspondencia

mmadera@unicartagena.edu.co

Citación Meisser Madera, Juan Víctor Ariel Franco, Ivan Solà, Xavier Bonfill, Ingrid Arévalo-Rodríguez. Diagnostic accuracy of salivary biomarkers for oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review protocol. *Medwave* 2020;20(5):e7938

Doi 10.5867/medwave.2020.05.7938

Fecha de envío 18/02/2020

Fecha de aceptación 01/6/2020

Fecha de publicación 24/06/2020

Origen No solicitado

Tipo de revisión Con revisión por pares externa, por tres árbitros a doble ciego

Palabras clave mouth neoplasms, biomarkers, saliva, diagnosis, sensitivity, specificity

Resumen

Introducción

El cáncer oral tiene una tasa de supervivencia a los cinco años de 50%, debido a que frecuentemente su diagnóstico es realizado en estadios avanzados. Por lo tanto, son necesarias nuevas ayudas diagnósticas. Actualmente, existe un número significativo de publicaciones científicas sugiriendo el uso de biomarcadores salivales para el diagnóstico de cáncer oral. Sin embargo, son desconocidas las propiedades diagnósticas de estos biomarcadores. El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la evidencia sobre la precisión diagnóstica de biomarcadores salivales usados en la identificación de cáncer oral y desórdenes potencialmente malignos.

Métodos

Este protocolo es reportado en concordancia con el Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P). Se incluirán estudios evaluando la precisión diagnóstica de biomarcadores salivales para cáncer oral y desórdenes potencialmente malignos. Estos deberán reportar sensibilidad y especificidad, y utilizar como estándar de referencia un diagnóstico histopatológico. Se realizará una búsqueda en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library y literatura gris. Dos autores independientemente seleccionarán los estudios y extraerán los datos. La calidad metodológica de los estudios será determinada usando The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2).

Resultados esperados y conclusión

Los hallazgos de esta revisión sistemática proporcionarán información acerca de la precisión diagnóstica de los biomarcadores salivales para diagnóstico de cáncer oral y desórdenes potencialmente malignos.

Abstract

Introduction

Oral cancer has a 5-year survival rate of 50% because diagnosis is commonly performed at an advanced stage of the disease, so new diagnostic tools are needed. Nowadays, there is a vast number of publications suggesting the use of salivary biomarkers for oral cancer and potentially malignant disorders diagnosis, but their diagnostic accuracy is unclear. Thus, the goal of this systematic review is to evaluate the diagnostic accuracy of salivary biomarkers for oral cancer and potentially malignant disorders.

Methods

This protocol is reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P). We will include primary studies assessing the diagnostic accuracy of salivary biomarkers for oral cancer and potentially malignant disorders. Studies must report data about sensitivity and specificity; gold standard must be the histopathology diagnosis. We will search MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, and gray literature. Two authors will independently select the studies and extract the data. The methodology quality of studies will be determined using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2).

Expected results and conclusion

Our findings will provide information about the diagnostic accuracy of salivary biomarkers for oral cancer and potentially malignant disorders.

Ideas clave

- El cáncer oral tiene una baja tasa de supervivencia a los 5 años, debido a diagnósticos tardíos.
- El uso de biomarcadores salivales podría ser una alternativa para lograr un diagnóstico oportuno.
- Este protocolo anticipa los métodos para la revisión sistemática sobre la precisión diagnóstica de biomarcadores salivales de cáncer oral y desórdenes potencialmente malignos.

Introducción

Los tumores de la cavidad oral son considerados el sexto cáncer más frecuente en todo el mundo. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, registrándose aproximadamente 350 000 nuevos casos anualmente en países como Estados Unidos¹. El cáncer se desarrolla por múltiples factores: genéticos, ambientales, inmunológicos y estilos de vida. En la célula se origina como consecuencia de trastornos genómicos, derivados de aberraciones cromosómicas, activación de oncogenes e inactivación de genes supresores tumorales². El cáncer oral más común es el carcinoma de células escamosas, representando cerca del 95% de todos los casos que afectan el sistema estomatognático^{3,4}.

Existe evidencia que el uso de tabaco y consumo de alcohol son los principales factores de riesgos involucrados en la etiología del cáncer oral^{4,5}. Asimismo, un nivel socioeconómico bajo está asociado con alta incidencia y poca supervivencia. Del mismo modo, la mayoría de los casos ocurren en hombres mayores de 50 años^{6,7}. Entre las principales opciones terapéuticas para el cáncer oral se encuentra la cirugía sola o en combinación con radioterapia o quimioterapia, dependiendo de la extensión del tumor⁸.

Se ha establecido que la vida media de supervivencia de individuos con cáncer oral es de cinco años, luego del diagnóstico generalmente realizado en lesiones de fase avanzada^{4,6,9}. Por lo tanto, es necesario contar con pruebas diagnósticas que establezcan de manera precoz

el riesgo de padecer esta enfermedad, a través de la identificación de las lesiones potencialmente malignas. El diagnóstico de estas lesiones inicia con el examen clínico visual y es confirmado con el estudio histopatológico⁴. Sin embargo, en este último solo se observa la presencia y grado de la displasia, lo cual no permite determinar el grado de invasión y el potencial metastásico². Por esta razón, se deben emplear de forma selectiva otros exámenes más específicos que permitan valorar las alteraciones celulares y establecer un diagnóstico precoz de cáncer oral.

En los últimos años se ha evidenciado un creciente esfuerzo en la investigación del cáncer oral, centrándose en la identificación de biomarcadores salivales para el diagnóstico y determinación del pronóstico¹⁰⁻¹³. La utilización de la saliva se considera una alternativa no invasiva con relación a las muestras de plasma¹⁴. Además, se ha sugerido que en la saliva se podrían encontrar biomarcadores celulares y tisulares que desde una perspectiva molecular, proporcionan información adicional a la obtenida en el estudio histopatológico². En este sentido, un biomarcador ha sido definido como un indicador objetivamente medible, que puede estar asociado a procesos biológicos o patológicos².

De acuerdo al proceso tumoral, los biomarcadores pueden ser clasificados en las siguientes categorías:

- i) Crecimiento tumoral.
- ii) Supresión tumoral.

- iii) Angiogénesis.
- iv) Invasión tumoral.
- v) Celulares de superficie.
- vi) Intracelulares.
- vii) Enzimáticos y derivados del ácido araquidónico².

Para el diagnóstico de cáncer oral se han propuesto un número considerable de biomarcadores con funciones diversas tales como interleuquinas, metaloproteinasas de matriz, proteína p53, telomerasa, carbonilos, endotelinas, fosfato sérico, lactato deshidrogenasa y transferrinas¹⁵⁻¹⁸. Sin embargo, la precisión diagnóstica de estos biomarcadores no es completamente clara. Por lo tanto, se requiere una evaluación de la evidencia sobre las propiedades diagnósticas de los biomarcadores salivales para el diagnóstico de cáncer oral.

Objetivo

Evaluar la evidencia sobre la precisión diagnóstica de biomarcadores salivales usados en la identificación de cáncer oral y desórdenes potencialmente malignos.

Objetivos secundarios

Describir las características de los estudios incluidos.

Identificar los biomarcadores salivales más frecuentes evaluados en el diagnóstico de cáncer oral y desórdenes potencialmente malignos.

Comparar la precisión diagnóstica de los diferentes biomarcadores salivales identificados.

Métodos

El presente protocolo describe detalladamente los objetivos y métodos que se utilizarán para la realización de una revisión sistemática. La anticipación de los métodos proporciona transparencia y restringe la probabilidad de interpretación sesgada de revisores.

Protocolo y registro

Este protocolo ha sido registrado en PROSPERO (CRD42018104558) y está estructurado según las recomendaciones establecidas por el Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P)¹⁹.

Criterios para considerar estudios a incluir en la revisión sistemática

Tipo de estudios. Se incluirán estudios que evalúen la precisión diagnóstica de biomarcadores salivales para cáncer oral. Se tendrán en cuenta estudios de pruebas diagnósticas, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios de cohorte, y casos y controles.

Tipo de población. Se incluirán estudios conducidos en adultos bajo sospecha de cáncer oral primario. Es decir, individuos con signos clínicos o síntomas relacionados con lesiones malignas o aquellos con un reciente diagnóstico de esta enfermedad. Se tendrá en cuenta la definición de cáncer oral sugerida por la International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) con códigos C01-C06[20]. Del mismo modo, los desórdenes potencialmente malignos, se refieren a lesiones orales incluyendo leucoplasia, eritroplasia, liquen plano, lupus eritematoso, fibrosis submucosa y queratosis actínica. Serán excluidos estudios que incluyan participantes con enfermedades sistémicas o que hayan recibido cualquier tipo de tratamiento para cáncer oral.

Tipo de intervención/exposición. Se incluirán estudios reportando el valor diagnóstico de biomarcadores salivales, incluyendo proteínas, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN) y cualquier tipo de metabolito. Todos los umbrales de estos biomarcadores serán aceptados y analizados. Del mismo modo, los biomarcadores salivales pueden ser usados solos o en combinación.

Tipo de comparador. Los estudios tendrán que haber usado con estándar de referencia un reporte histopatológico para el diagnóstico de cáncer oral y desórdenes potencialmente malignos.

Tipo de desenlaces. Se incluirán estudios que reporten sensibilidad y especificidad de los biomarcadores salivales.

Método de búsqueda para identificar estudios

Búsquedas electrónicas. La identificación de estudios primarios se realizará en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE (vía Ovid) y registro de Cochrane (vía The Cochrane Library). Con el fin de hacer una búsqueda exhaustiva, no se realizará ningún tipo de restricción de acuerdo con el idioma, año y tipo de publicación. Este procedimiento se realizará por un especialista en la búsqueda de bases de datos (IS). En el Anexo 1 se encuentran detalladas las estrategias de búsqueda.

Otras fuentes. Adicional a las búsquedas electrónicas, se realizará una búsqueda de literatura gris, incluyendo la revisión de la bibliografía de estudios seleccionados. El objetivo de este proceso es identificar potenciales estudios que cumplan con los criterios de inclusión. Además, en caso de ser necesario, se contactarán a expertos en el área para evaluar la posibilidad de incluir estudios que no hayan sido publicados.

Selección de estudios

Los resultados de la búsqueda de la literatura serán manejados a través del software EndNote® (Version X9, Thomson Reuters). Después de remover los duplicados, dos autores (MM, JVAF) revisarán independientemente los títulos y resúmenes con la finalidad de excluir documentos irrelevantes para la revisión sistemática, este procedimiento será realizado a través de la plataforma Rayyan[21]. Inmediatamente, los textos completos serán obtenidos y revisados para una decisión final. Los desacuerdos serán resueltos por consenso, y cuando sea necesario un tercer autor participará hasta conseguir un acuerdo. Además, las razones de exclusión de cualquier documento considerado relevante serán registradas. El proceso detallado de selección de estudios será presentado a través de un diagrama de flujo PRISMA-P.

Extracción y manejo de datos

Utilizando formatos previamente estandarizados, dos revisores (MM, JVAF) independientemente extraerán los datos de los estudios incluidos, tales como característica del estudio (autor, año de publicación, tipo de estudio y país), característica de los participantes (edad, sexo, estrato socioeconómico, factores de riesgo, número de participantes con lesiones, sitio de la lesión y clasificación TNM, del inglés Tumor, Node, Metastases), característica del biomarcador (nombre, tipo, técnica usada para la recolección de saliva, nivel de expresión y metodología para su análisis), información sobre la precisión (estándar de referencia, definición de casos, entrenamiento y calibración del personal) y resultados del estudio (sensibilidad, espe-

cificidad, verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, falsos negativos, cualquier resultado equívoco o retractado). Para asegurar la consistencia en este proceso, se realizarán ejercicios de calibración antes de iniciar la extracción de datos. Asimismo, los desacuerdos se resolverán por consensos y con la participación de un tercer revisor (IAR), en caso de ser necesario.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Dos revisores (MM, JVAF) independientemente evaluarán el riesgo de sesgo de los estudios incluidos usando The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2)²². Este instrumento incluye 14 ítems evaluando el riesgo de sesgo y la fuente de variación. Además, tiene cuatro dominios:

- i. Muestreo de participantes.
- ii. Prueba diagnóstica.
- iii. Estándar de referencia.
- iv. Flujo y tiempo.

Cada dominio consiste en dos a cuatro preguntas que deben ser contestadas con “sí”, “no” o “no claro”. Los desacuerdos serán resueltos por consenso y con la participación de un tercer autor, en caso de ser necesario. Se graficarán los riesgos de sesgo de cada dimensión en cada estudio utilizando el software RevMan 5.1.

Análisis de datos

Con fines descriptivos, todos los valores de las propiedades diagnósticas para cada biomarcador o combinación serán incorporados dentro del software Review Manager. Para cada biomarcador, las estimaciones de precisión diagnóstica serán expresadas usando los valores de sensibilidad y especificidad, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Esta información se presentará usando gráficos de forest plots y trazando curvas ROC (del inglés Receiver Operating Characteristic).

Manejo de datos faltantes

Siempre que sea posible, se intentará contactar a los autores del estudio para obtener los datos faltantes. Si no pudiéramos obtener dichos datos, el estudio podría ser incluido en la revisión, pero no en la síntesis cuantitativa.

Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluará cualitativamente el grado de heterogeneidad entre los estudios incluidos, considerando las características de los participantes, propiedades del biomarcador y los resultados. Cuando sea relevante, se analizará estadísticamente la heterogeneidad utilizando el estadístico I², y se utilizará con guía para interpretación lo establecido en el manual de Cochrane. Además, se evaluarán las posibles fuentes de heterogeneidad mediante análisis de subgrupos, en caso de contar con un número suficiente de estudios.

Síntesis de los datos

Solo se realizarán metanálisis, si existen estudios lo suficientemente homogéneos para cada biomarcador salival, considerando las características de los participantes, técnicas para analizar el biomarcador y desenlaces reportados. Para esto se utilizará un adecuado abordaje que permita estimar un resumen de sensibilidad y especificidad. Los análisis se efectuarán utilizando los softwares STATA 16 y SAS 9.4

En caso de que no sea posible realizar el metanálisis, se presentará una síntesis estructurada de los resultados.

Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad

Se utilizarán análisis de meta-regresión para explorar las posibles fuentes de heterogeneidad. Las covariables en estos análisis serán: características de la muestra de estudio tales como clasificación TNM, sexo, edad y factores de riesgos reportados.

Análisis de sensibilidad

Utilizaremos análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de la inclusión de estudios con alto riesgo de sesgo.

Presentación de los resultados

Los resultados serán presentados utilizando tablas descriptivas, donde se informe sobre las características de los estudios incluidos. Además, se utilizarán tablas para presentar la evidencia sobre la precisión diagnóstica de biomarcadores salivales. Por cada biomarcador o conjunto de ellos, se informará sobre las técnicas utilizadas para su identificación, propiedades de precisión diagnóstica y el riesgo de sesgo según QUADAS-2.

Notas

Roles de autoría

MM, IAR y JVAF iniciaron y diseñaron el protocolo. Todos los autores contribuyeron significativamente con la conceptualización, metodología, investigación, escritura y revisión de este artículo, aprobando la versión final.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas para la realización de este artículo. MM recibió soporte financiero del programa de becas Bolívar Gana con Ciencia, Colombia.

Conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la Revista.

Nota del autor

MM es candidato a Doctor del programa de Metodología de Investigación Biomédica y Salud Pública, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Anexo: [Estrategias de búsquedas](#)

Referencias

1. Brinkmann O, Wong DT. Salivary transcriptome biomarkers in oral squamous cell cancer detection. *Adv Clin Chem*. 2011;55:21-34. | CrossRef | PubMed |
2. Madera M. Biomarcadores de cáncer oral en saliva. *Av Odontostomatol* 2013;29:293-302. | Link |

3. Chan KK, Glenn AM, Weldon JC, Furness S, Worthington HV, Wakeford H. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 1;(12):CD010341. | CrossRef | PubMed |
4. Wong T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J.* 2018 Mar;63 Suppl 1:S91-S99. | CrossRef | PubMed |
5. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Prospective investigation of the cigarette smoking-head and neck cancer association by sex. *Cancer.* 2007 Oct 1;110(7):1593-601. | CrossRef | PubMed |
6. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):309-16. | CrossRef | PubMed |
7. Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2008 Jun 15;122(12):2811-9. | CrossRef | PubMed |
8. Madera Anaya M, Franco JVA, Ballesteros M, Solà I, Urrutia Cuchí G, Bonfill Cosp X. Evidence mapping and quality assessment of systematic reviews on therapeutic interventions for oral cancer. *Cancer Manag Res.* 2018 Dec 24;11:117-130. | CrossRef | PubMed |
9. Yamada SI, Kurita H, Tomioka T, Ohta R, Yoshimura N, Nishimaki F, et al. Healthy life expectancy of oral squamous cell carcinoma patients aged 75 years and older. *Oral Oncol.* 2017 Jan;64:22-26. | CrossRef | PubMed |
10. Wang X, Kaczor-Urbanowicz KE, Wong DT. Salivary biomarkers in cancer detection. *Med Oncol.* 2017 Jan;34(1):7. | CrossRef | PubMed |
11. Khurshid Z, Zafar MS, Khan RS, Najeeb S, Slowey PD, Rehman IU. Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. *Adv Clin Chem.* 2018;86:23-70. | CrossRef | PubMed |
12. Feng Y, Li Q, Chen J, Yi P, Xu X, Fan Y, et al. Salivary protease spectrum biomarkers of oral cancer. *Int J Oral Sci.* 2019 Jan 3;11(1):7. | CrossRef | PubMed |
13. Rapado-González Ó, López-López R, López-Cedrún JL, Triana-Martínez G, Muínelo-Romay L, Suárez-Cunqueiro MM. Cell-Free microRNAs as Potential Oral Cancer Biomarkers: From Diagnosis to Therapy. *Cells.* 2019 Dec 17;8(12):1653. | CrossRef | PubMed |
14. Nagler R, Bahar G, Shpitzer T, Feinmesser R. Concomitant analysis of salivary tumor markers—a new diagnostic tool for oral cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 Jul 1;12(13):3979-84. | CrossRef | PubMed |
15. Kaur J, Jacobs R, Huang Y, Salvo N, Politis C. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review. *Clin Oral Investig.* 2018 Mar;22(2):633-640. | CrossRef | PubMed |
16. Hema Shree K, Ramani P, Sherlin H, Sukumaran G, Jeyaraj G, Don KR, et al. Saliva as a Diagnostic Tool in Oral Squamous Cell Carcinoma - a Systematic Review with Meta Analysis. *Pathol Oncol Res.* 2019 Apr;25(2):447-453. | CrossRef | PubMed |
17. Chattopadhyay I, Panda M. Recent trends of saliva omics biomarkers for the diagnosis and treatment of oral cancer. *J Oral Biosci.* 2019 Jun;61(2):84-94. | CrossRef | PubMed |
18. Cristaldi M, Mauceri R, Di Fede O, Giuliana G, Campisi G, Panzarella V. Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives. *Front Physiol.* 2019 Dec 10;10:1476. | CrossRef | PubMed |
19. Shamsheer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015 Jan 2;350:g7647. | CrossRef | PubMed |
20. WHO. International Classification of Diseases for Oncology. WHO Library Cataloguing-in Publication Data. 2013. [On line] | Link |
21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210. | CrossRef | PubMed |
22. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529-36. | CrossRef | PubMed |

Correspondencia a

Zaragocilla Cra. 50 No. 29-11
Cartagena, Colombia
Código postal: 130014



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.